

Aus den Instituten für Tierphysiologie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstände: Prof. DDr. DDr. h. c. Johannes Brüggemann
und Prof. Dr. Dr. Jürgen Tiews

Welchen Einfluß hat die Verfütterung unterschiedlicher Kohlenhydrate auf die intestinale Monosaccharidresorption ?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Edlef Klunker

aus Zetel

1972

München 1971

Aus den Instituten für Tierphysiologie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstände: Prof. DDr. DDr. h. c. Johannes Brüggemann
und Prof. Dr. Dr. Jürgen Tiews

Welchen Einfluß hat die Verfütterung unterschiedlicher Kohlenhydrate auf die intestinale Monosaccharidresorption ?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Edlef Klunker

aus Zetel

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen

Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. Boessneck

Referent: Prof. DDR. DDR.h.c. J. Brüggemann

Koreferent: Univ. Doz. Dr. W. Rössner

Tag der Promotion: 11. Februar 1972



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG	5
II. LITERATUR	6
Resorptionsform der Kohlenhydrate im Dünndarm	6
Der aktive Monosaccharidtransport im Dünndarm	6
Aktiver Monosaccharidtransport und Kohlen- hydratstoffwechsel der Dünndarmmukosa	7
Konfiguration und aktiver intestinaler Monosaccharidtransport	8
Kinetik der aktiven intestinalen Mono- saccharidresorption	8
Lokalisation und Mechanismus des Mono- saccharidtransports	9
Wechselbeziehungen zwischen Na^+ und aktivem Monosaccharidtransport	10
Wechselbeziehungen zwischen intestinalem Aminosäuren- und Monosaccharidtransport	12
Wechselbeziehungen zwischen Wasserbewegung und aktiver Monosaccharidresorption	13
Der aktive Monosaccharidtransport in verschiedenen Darmabschnitten	14

	Seite
Fütterungsbedingte Änderungen der aktiven Monosaccharidresorption	15
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	18
A) METHODIK	
Tiermaterial, Haltung und Fütterung	18
Diäten	18
In-vitro-Untersuchungen an evertierten Darmsäcken	18
In-vivo-Untersuchungen am perfundierten Duodenum	22
Inkubationsmedium und Perfusionslösung	23
Bestimmungsverfahren	23
Versuchskriterien und statistische Auswertung der Ergebnisse	25
B) ERGEBNISSE	
In-vitro-Befunde zur Glukoseresorption im Duodenum und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw. stärkehaltigen Diät (1. Versuch)	26
In-vitro-Befunde zur Galaktoseresorption im Duodenum und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw. stärkehaltigen Diät (2. Versuch)	30

In-vitro-Befunde zur Aminosäurenresorption im Duodenum und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw. stärkehaltigen Diät (3. Versuch)	35
---	----

In-vitro-Untersuchungsergebnisse über den Einfluß des Gewichts der Darmsäcke auf den aktiven Galaktosetransport (Versuch 4 a)	45
---	----

Perfusionsuntersuchungen an Duodenalsegmenten (Versuch 4 b)	47
---	----

Beschreibung der vom Duodenum glukose- bzw. stärkereich vorgefütterter Ratten angefertigten histologischen Präparate	49
--	----

C) ABSCHLIESSENDE BESPRECHUNG DER VERSUCHS- ERGEBNISSE	54
---	----

IV. ZUSAMMENFASSUNG	58
---------------------	----

V. LITERATURVERZEICHNIS	61
-------------------------	----

I. EINLEITUNG

Veränderungen im tierischen Organismus, die durch Verfütterung von Glukose anstelle von Stärke in ansonsten aus gleichen Bestandteilen zusammengesetzten, isokalorischen Diäten bewirkt werden, sind in der Literatur vielfach belegt. So berichten Allan und Leahy (1) von einer geringeren Körpergewichtszunahme und schlechteren Futterverwertung bei glukose-reich gegenüber stärkereich gefütterten Ratten. Außerdem stellten diese Autoren eine Erniedrigung des Leberproteingehaltes bei den glukosegefütterten Tieren fest. Fitch et al. (2) wiesen nach Glukosefütterung eine Aktivitätssteigerung der Glykolyseenzyme in der Leber nach. Neben anderen Autoren (3,4,5) untersuchte auch Bučko (6) den Einfluß der Verfütterung von Glukose auf die Aktivität der Pankreasenzyme. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Glukosefütterung ein Absinken der Amylaseaktivität auf ein Drittel der bei stärkegefütterten Kontrolltieren gemessenen Werte zur Folge hat.

Die vorliegenden Untersuchungen galten der Überprüfung der Frage, ob die Verfütterung von Glukose anstelle von Stärke im Dünndarm eine Veränderung des intestinalen Monosaccharidtransports zur Folge hat. Zur Kontrolle wurde auch der Aminosäuretransport mituntersucht.

II. L I T E R A T U R

Resorptionsform der Kohlenhydrate im Dünndarm

Oral verabreichte Kohlenhydrate werden vom Dünndarm der Monogastrier in Form der sie konstituierenden Monosaccharide resorbiert. Durch die entsprechenden Enzyme der Speicheldrüsen, des Pankreas und der Mukosa des Dünndarmes werden die Poly- und Oligosaccharide hydrolytisch gespalten. So wurden α -Amylasen sowohl im Speichel als auch im Sekret des Pankreas nachgewiesen. Semenza et al. (7) wiesen in Homogenaten des menschlichen Dünndarmepithels sieben verschiedene Glycosidasen nach.

Lokalisiert sind die hydrolytischen Enzyme der Dünndarmmukosa in der äußeren Proteinlamelle der Plasmamembran, die die Mikrovilli des Dünndarmepithels bedeckt (8). Sie werden nicht ins Darmlumen sezerniert, sondern üben ihre Hydrolysefunktion im Bürstensaum aus (9, 10). Die durch hydrolytische Spaltung anfallenden Monosaccharide diffundieren teils ins Darmlumen zurück, zum Teil gelangen sie direkt in die Epithelzellen und treten anschließend in das Zottenstroma über. Dort werden sie von den Kapillaren aufgenommen (11).

Der aktive Monosaccharidtransport im Dünndarm

Ein Transportvorgang durch eine Membran, der unter Aufwendung von Stoffwechselenergie gegen ein elektrochemisches Gefälle abläuft, wird als aktiver Transport bezeichnet (12). Bärány und Sperber erbrachten als erste den Beweis, daß Glukose vom Dünndarmepithel

aktiv transportiert wird (13). Sie stellten fest, daß eine Glukoseresorption aus dem Dünndarmlumen auch dann noch erfolgte, wenn die Glukosekonzentration des Darminhalts bereits unter die des Blutes abgesunken war. Nach Einführung der everted sac-Methode durch Wilson und Wiseman (14) gelang es auch, in vitro einen aktiven Transport für Glukose und verwandte Monosaccharide im Dünndarm nachzuweisen (15, 16, 17, 18, 19). Im Gegensatz zu diesen aktiv transportierten Zuckern konnte für eine Reihe anderer Monosaccharide, wie z. B. D-Fruktose, D-Mannose, D-Ribose, D-Arabinose, kein Transport gegen einen Konzentrationsgradienten gefunden werden (17, 18, 19, 20, 21).

Aktiver Monosaccharidtransport und Kohlenhydratstoffwechsel der Dünndarmmukosa

Jeder Transport gegen einen Konzentrationsgradienten erfordert die Zufuhr von Energie (22). Für den aktiven Monosaccharidtransport im Dünndarm liefert der Zellstoffwechsel diese Energie (23, 24). Nach Ausschaltung desselben durch Schaffung anaerober Verhältnisse oder durch Zusatz von Stoffwechselhemmern zum Inkubationsmedium wird in vitro der aktive Zuckertransport unterbunden (24, 25, 26). Andererseits wird Galaktose, eine Verbindung, die im Darmepithel nur in unbedeutendem Maße dem Zellstoffwechsel unterliegt (14, 27), von evertierten Darmsäcken gegen einen Konzentrationsgradienten transportiert. Das transferierte Substrat scheint folglich als Brennstoff für den Zellstoffwechsel zur Aufrechterhaltung des aktiven Monosaccharidtransports entbehrlich zu sein.

Konfiguration und aktiver intestinaler Monosaccharidtransport

Essentielle Strukturmerkmale der Monosaccharide, die von der Dünndarmmukosa aktiv transportiert werden, sind ein Pyranring mit einer freien OH-Gruppe am 2. C-Atom und einer CH_3 -Gruppe am 5. C-Atom (28). Kohn et al. (29) berichten allerdings, daß für L-Gulose, eine Substanz, die die obigen Bedingungen für den aktiven Transport erfüllt, kein aktiver Transport nachzuweisen war. Dies deutet darauf hin, daß für den aktiven Transport der Hexosen die Sesselform des Pyranringes essentiell ist (30). Die Hydroxylgruppe am 2. C-Atom unterliegt im Zusammenhang mit dem aktiven Transport keiner chemischen Reaktion, denn zwischen Glukose-2- O^{18} und H_2O^{16} konnte kein Isotopenaustausch nachgewiesen werden (31).

Kinetik der aktiven intestinalen Monosaccharidresorption

Während die passiv resorbierte Fruktose eine proportional zu ihrer Konzentration im Darmlumen steigende Resorptionsrate aufweist (17), nähert sich die Resorption von aktiv transportierten Monosacchariden mit steigender Konzentration einem maximalen Wert. Dieses Sättigungsverhalten des Monosaccharidtransports wurde 1952 zum ersten Mal durch Fisher und Parsons (16) für Glukose und Galaktose im Dünndarm der Ratte nachgewiesen und führte zur Anwendung der Michaelis-Menten-Kinetik auf den Prozeß der aktiven Zuckerresorption. Unter in-vivo-Bedingungen beobachtete Cori (32) bereits 1926 bezüglich der intestinalen Resorption eine wechselseitige Hemmung zwischen Glukose und Galaktose.

Diese wechselseitige kompetitive Hemmung verschiedener Monosaccharide und die Möglichkeit der Anwendung der Michaelis-Menten-Kinetik auf den aktiven Zuckertransport lassen vermuten, daß es sich um einen durch Carrier bewerkstelligten Membrantransport handelt (11). Untermauert wird diese Vermutung durch den auch an der Darmepithelzelle demonstrierten Gegentransport (33, 34). Alvarado (33) zeigte anhand von in-vitro-Untersuchungen mit Dünndarmsegmenten des Hamsters, daß in der Mukosazelle akkumuliertes Arbutin gegen einen Konzentrationsgradienten ins umgebende Medium zurücktransportiert wird, falls diesem Glukose zugesetzt wird. Dieses Phänomen des induzierten Gegentransports ist auf durch Carrier bewerkstelligte Transportvorgänge beschränkt (35).

Lokalisation und Mechanismus des Monosaccharidtransports

Verglichen mit den anderen Schichten des Darmes ist die Galaktosekonzentration nach Inkubation des Darmes in galaktosehaltigem Medium in der Epithelzellschicht am höchsten (36, 37). Aufgrund dieser Ergebnisse wird angenommen, daß die akkumulative Aufnahme der Monosaccharide durch das Darmepithel an bestimmte Eigenschaften der Epithelzelle gebunden ist (38). Zudem waren von der Mukosa befreite Präparationen von Dünndärmen in vitro nicht in der Lage, Hexosen gegen einen Konzentrationsgradienten zu transferieren (24).

Wie Untersuchungen von Miller und Crane (39) über die Phlorrhizinwirkung auf den aktiven Zuckertransport ergaben, besteht der einleitende Schritt der Monosaccharidresorption wahrscheinlich in einer

Anlagerung des entsprechenden Zuckermoleküls an einen Carrier, der in der Bürstensaummembran lokalisiert zu sein scheint. Phlorrhizin in entsprechenden Konzentrationen wurde von Parsons et al. (40) und von Alvarado und Crane (41) als ein Substrat erkannt, das in der Lage ist, die Zuckerbindungsstelle an diesem Carrier kompetitiv zu blockieren.

Als weiterer Beweis dafür, daß es sich bei der Zuckerresorption um einen Membrantransport auf der Basis eines equilibrierenden Carriers handelt, kann, wie bereits erwähnt, das Phänomen des induzierten Gegen-transportes angeführt werden (siehe S. 9).

Müller, Beyreiß und Strack (42) postulieren in der basalen Membran der Epithelzelle ein zweites, für Monosaccharide spezifisches Transportsystem, das für die Ausschleusung der in der Mukosazelle befindliche Monosaccharide zuständig ist und ebenfalls durch Phlorrhizin kompetitiv gehemmt werden kann. Hier ergibt sich eine Parallele zu dem von Kleinzeller, Kolinska und Benés (43) beschriebenen Transportsystem in der Nierentubuluszelle.

Wechselbeziehungen zwischen Na^+ und aktivem Monosaccharidtransport

Sowohl in vivo (44, 45) als auch in vitro (46, 47, 48) sind Natriumionen in der Perfusionslösung bzw. im Inkubationsmedium erforderlich, damit ein aktiver Monosaccharidtransport stattfinden kann. Aufgrund dieser Tatsache vermuten Crane et al. (11) eine Reaktion des Na^+ mit einer spezifischen Haftstelle

des Monosaccharidtransportsystems in der Bürstensaummembran. Bei Substituierung der Natriumionen durch andere anorganische, monovalente Kationen (z. B. Li^+ , K^+ , Rb^+ oder Cs^+) wird der erste Schritt des aktiven Monosaccharidtransports, nämlich der Zuckereintritt in die Mukosazelle, stark beeinträchtigt (38,49). Curran (50) vertritt dagegen die Ansicht, daß Na^+ den Zuckertransport lediglich durch die in der lumenabgewandten Membran der Mukosazelle lokalisierten Natriumpumpe beeinflusst. Der durch die Natriumpumpe aufrechterhaltene Gradient zwischen der extra- und intrazellulären Natriumkonzentration, der mit Hilfe aus dem Zellstoffwechsel gewonnener Energie gespeist wird, ist für den aktiven Zuckertransport essentiell (51). Weiter scheint die hohe intraepitheliale Kaliumkonzentration den Zuckertransport zu begünstigen. Denn nach Crane (51) verdrängt Kalium das an den Zuckercarrier angelagerte Natrium. Letztlich fanden Crane et al. (11), daß die Affinität zwischen Zucker und Carrier durch die Anwesenheit von Na^+ entscheidend gesteigert wird. Dieser Effekt wird als allosterischer (52) oder Modifikationseffekt (53) bezeichnet.

Schultz und Zalusky untersuchten die transmurale Potentialdifferenz am Kaninchenileum und kamen zu dem Ergebnis, daß diese durch das Hinzufügen aktiv transportierter Substanzen gesteigert wird (54). Diese vergrößerte Potentialdifferenz hat eine Erhöhung des Kurzschlußstromes zur Folge (55). Unter der Voraussetzung, daß dieser Kurzschlußstrom dem Natriumionentransport proportional ist, stehen diese Ergebnisse in Einklang mit dem von Crane postulierten Modell des aktiven Zuckertransports.

Barry et al. (56, 57) konnten dagegen zusätzlich einen Einfluß des Zellstoffwechsels auf den Natriumionentransport nachweisen, so daß anzunehmen ist, daß sich der Kurzschlußstrom sowohl aufgrund der Natriumtranslokation im Zusammenhang mit dem aktiven Monosaccharidtransport als auch aufgrund des Zellstoffwechsels ändert.

Wechselbeziehungen zwischen intestinalem Aminosäuren- und Monosaccharidtransport

Cori (58) beobachtete eine wechselseitige Hemmung zwischen Glyzin- und Glukoseresorption bei an der Ratte durchgeführten in-vivo-Untersuchungen. In neuerer Zeit berichten Saunders und Isselbacher (59) über eine gegenseitige Beeinflussung von aktivem Aminosäuren- und Monosaccharidtransport. Diese gegenseitige negative Beeinflussung wird auf eine Konkurrenz um begrenzte Energievorräte in der Mukosazelle zurückgeführt (59, 60, 61, 62). Alvarado (63) postuliert aufgrund der Tatsache, daß sowohl der aktive Aminosäuren- als auch Monosaccharidtransport von der Anwesenheit von Natriumionen abhängig sind, einen polyfunktionellen gemeinsamen Carrier für Aminosäuren, Monosaccharide und Natriumionen. Die wechselseitige Hemmung von Aminosäuren und Monosacchariden bei der intestinalen Resorption führt dieser Autor auf eine allosterische Interaktion zwischen den verschiedenen Haftstellen des Carriers zurück. Aber sowohl in vivo (64) als auch in vitro (65) konnte eine Hemmung der Monosaccharidresorption durch Phlorrhizin hervorgerufen werden, ohne daß eine

gleichzeitige Hemmung der aktiven Aminosäurenresorption zu beobachten war. Gegen die Existenz des von Alvarado angenommenen polyfunktionellen Carriers spricht außerdem, daß der Transfer von D,L-Alanin durch eine Verdreifachung der Glukosekonzentration im Inkubationsmedium nicht beeinflußt wurde (65, 66). Auch Burns und Faust (67) konnten keine wechselseitige Beeinflussung der Anlagerung von Alanin und Glukose bzw. Galaktose an Bürstensaumfragmenten nachweisen. Aufgrund von Untersuchungen von Chez et al. (68) erfolgt die gegenseitige Beeinflussung von aktivem Monosaccharid- und Aminosäuretransport nicht am Carrier sondern intraepithelial. Read (69) führt diese Beeinflussung auf eine intraepitheliale lokale Erhöhung der Natriumionenkonzentration zurück.

Wechselbeziehungen zwischen Wasserbewegung und aktiver Monosaccharidresorption

Fullerton und Parsons (70) und Parsons (71) fanden eine lineare Beziehung zwischen Glukose- und Wasserresorption. Die Glukoseresorption im Dünndarm war aber nicht nur im Zusammenhang mit der Resorption von Wasser möglich. Glukose wurde auch dann resorbiert, wenn kein Nettoinflux von Wasser in die Darmwand nachzuweisen war. Die Glukoseresorption nimmt bei gleichzeitiger Wasserresorption aber erheblich zu. Es wird angenommen, daß ein Teil der Glukoseresorption durch Inkorporierung in den Wasserinflux in die Mukosazelle erfolgt. Dieser Vorgang wird als solvent drag bezeichnet (72).

Unter in-vitro-Bedingungen ist die Wasserresorption vom aeroben Zellstoffwechsel abhängig (73) und

scheint Glukose zu erfordern (74). Unter anaeroben Verhältnissen unterbleibt allerdings auch bei Vorhandensein von Glukose im Inkubationsmedium die Wasserresorption (73). Bei Anwesenheit von Galaktose im Inkubationsmedium erfolgt eine Reduzierung der Wasseraufnahme durch die Mukosazelle auf etwa ein Sechstel des in Gegenwart von Glukose gemessenen Wertes (73).

In vitro hat Phlorrhizin sowohl auf den aktiven Monosaccharidtransport als auch auf die Wasserresorption eine hemmende Wirkung (40, 75). In vivo zeigt sich allerdings keine Beeinflussung der Wasserresorption, da die Versorgung der Mukosazelle mit Glukose über den Blutstrom gewährleistet ist (76).

Der aktive Monosaccharidtransport in verschiedenen Darmabschnitten

Der Ort der aktiven Monosaccharidresorption im Magen-darmtrakt ist der Dünndarm. Unter physiologischen Verhältnissen war es nicht möglich, die Resorptionskapazität des Dünndarmes abzusättigen, da sich die Magenentleerung als limitierender Faktor für das Angebot an Glukose im Darmlumen erwies (77). So verwundert es nicht, wenn verschiedene Arbeitsgruppen im Colon der Ratte keinen aktiven Monosaccharidtransport nachweisen konnten (24, 78). Fisher und Parsons (16) beobachteten eine maximale Resorptionsrate für Galaktose im mittleren Abschnitt des Dünndarms der Ratte. Dies steht in Einklang mit Befunden von Crane und Mandelstam (24), die in vitro die Resorption von Glukose und Galaktose am Hamster-

dünndarm untersuchten. Aus Untersuchungen von Magee (79) und Magee und Reich (80) geht hervor, daß das Ileum über die geringste Resorptionskapazität für Glukose verfügt, während das Duodenum eine Mittelstellung zwischen Jejunum und Ileum einnimmt.

Fütterungsbedingte Änderungen der aktiven Monosaccharidresorption

Aus dem Jahre 1934 liegen zwei Berichte über fütterungsbedingte Veränderungen der Resorption im Dünndarm vor. Westerbrinck (81) beobachtete bei Verfütterung einer glukosehaltigen Diät in vivo eine Erhöhung der Glukoseresorption. Über dasselbe Phänomen berichtet auch Donhoffer (82). Nach längerer Verabreichung einer kohlenhydratreichen Diät an Ratten erfolgte die Glukoseresorption beschleunigt. Erklärt werden könnte diese Steigerung der Glukoseresorption auf der Basis einer adaptativen Veränderung des Transportsystems für aktiv resorbierte Monosaccharide (83). Allerdings kommen dafür auch etwaige Veränderungen in der Magenentleerungsgeschwindigkeit in Betracht.

Außerdem läßt sich durch Verfütterung von kohlenhydratreichen Diäten eine Steigerung der Hexokinaseaktivität der Dünndarmmukosa provozieren (84). Da die Hexokinase den ersten Schritt der Glykolyse katalysiert, kann man diesen Befund als Hinweis auf eine gesteigerte Glukoseutilisation in der Dünndarmmukosa auffassen.

Über eine Beeinflussung der Monosaccharidresorption bei der Ratte durch bestimmte Fütterungsregime wird in der Literatur mehrfach berichtet. Fábry (85) sowie

Kujalová (86) stellten bei Ratten nach intermittierendem Fasten sowohl in vivo (85) als auch in vitro (85, 86) eine Beschleunigung der Glukoseresorption im Vergleich zu ad libitum gefütterten Kontrolltieren fest. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß trotz eines dreißigprozentigen Abfalls des Körpergewichts der Ratten nach intermittierendem Fasten das absolute Dünndarmgewicht konstant blieb.

Bei an intermittierendes Hungern adaptierten Ratten war sowohl in der Mukosa des Dünndarmes (87) als auch in Leber und Muskulatur (88) eine erhöhte Hexokinaseaktivität nachzuweisen. Diese Befunde sprechen für eine Steigerung des Glukosestoffwechsels. Diese wiederum kann zur Erklärung des unveränderten Blutzuckerspiegels bei Ratten mit beschleunigter Glukoseresorption herangezogen werden (89). Eine Steigerung der Glukoseutilisation war auch nach parenteraler Glukoseapplikation nachzuweisen, so daß sich auf eine adaptative Aktivitätssteigerung der Enzyme des Glukosestoffwechsels schließen läßt (88).

Auch ein partieller Futterentzug hatte bei der Ratte eine gesteigerte Glukoseresorption zur Folge (90, 91), die beim Hamster allerdings nicht nachzuweisen war (92). Fábry (93) führt diese gesteigerte Glukoseresorption auf die im Zusammenhang mit der zeitlich beschränkten Futteraufnahme auftretende periodische Hyperphagie zurück, die bei der Maus ebenfalls eine gesteigerte Glukoseresorption bewirkte (94). Dagegen hat eine länger dauernde kalorische Unterversorgung des Organismus einen Abfall der Glukoseresorption im Dünndarm zur Folge (95, 96, 97). Über eine Steigerung der Glukoseresorption wird bei an Kälte adaptierten Ratten

berichtet (98). Beim Meerschweinchen führt Futterentzug über zwei Tage zu einer Stimulierung des intestinalen Zuckertransports (99).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A Methodik

Tiermaterial, Haltung und Fütterung

Bei allen Versuchen wurden erwachsene männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Bei Versuchsbeginn wurden die Tiere in zwei gewichtsgleiche Gruppen eingeteilt und in Einzelkäfigen untergebracht.

Zum Futter und Trinkwasser hatten die Ratten ganztägig Zugang. Es wurde pro Einzeltier der tägliche Futterverzehr bestimmt. Die Diäten wurden über eine Zeitspanne von 2 - 4 Wochen verabreicht.

Diäten

Die Versuchsdiäten waren isokalorisch und unterschieden sich lediglich im Kohlenhydratanteil. Für alle Versuche wurden eine glukosehaltige (Glu-Diät) und eine stärkehaltige (Stä-Diät) Diät verwendet. Letztere wurde zwecks Erhaltung der Isokalorie mit Hostalen, einem unverdaulichen Kunststoffmehl, verdünnt. Die Zusammensetzung dieser Diäten ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

In-vitro-Untersuchungen an evertierten Darmsäcken

Zur Untersuchung der Monosaccharid- und Aminosäurenresorption kam die everted sac-Methode von Wilson und Wiseman (14) zur Anwendung. Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

Tabelle 1

Zusammensetzung der Diäten

	Glu-Diät	Stä-Diät
Glukose	77,0 %	-
Maisstärke	-	69,3 %
Hostalen	-	7,7 %
Kasein ¹⁾	13,0 %	13,0 %
Sojaöl	3,0 %	3,0 %
Mineralstoffmischung ²⁾	5,0 %	5,0 %
Vitaminmischung ³⁾	2,0 %	2,0 %

Nach zwei- bis vierwöchiger Verfütterung der Versuchsdiäten wurde den Ratten bei freiem Zugang zum Trinkwasser für ca. 20 Stunden das Futter entzogen. Den Tieren wurde anschließend unter Narkose durch Median-schnitt die Bauchhöhle eröffnet, die zu entnehmenden Darmstücke in gewünschter Länge vom Gekröse freipräpariert, exzidiert und in eine Petrischale mit Krebs-Henseleit-Bikarbonatpuffer (100) überführt. Zur Narkose wurde Equi-Thesin (Jensen - Salsbery Laboratories, Division of Richardson - Merrell, Inc., Kansas City, Mo., USA) verwendet. Folgende Darmstücke wurden verwendet: 1. Duodenum und 2. mittleres Jejunum.

Mit Hilfe eines Plastikkatheters wurde das Darmstück umgestülpt und an einem Ende mit Seide (Nr. 4) abligiert. Die Mukosa bildete so die Außenfläche und die

1) mit 1 % DL-Methionin ergänzt

2) siehe Tabelle 2

3) siehe Tabelle 3

Tabelle 2

Mineralsalzzusatz pro kg Diät

CaCO_3	12,50 g
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11,70 g
K_2HPO_4	8,35 g
NaCl	6,65 g
Na_2HPO_4	5,80 g
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$	4,16 g
Fe-Zitrat	0,37 g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	0,38 g
ZnCO_3	33,00 mg
$\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$	16,00 mg
KJ	33,00 mg
NaF	8,00 mg

Tabelle 3

Vitaminzusatz pro kg Diät

Vitamin A	5000 I.E.
Vitamin D ₃	1000 I.E.
Vitamin K ₃	2 mg
Vitamin B ₁ x HCl	20 mg
Vitamin B ₂	20 mg
Vitamin B ₆ x HCl	10 mg
Vitamin B ₁₂	30 mcg
Ca-Pantothenat	50 mg
Nikotinsäure	50 mg
Cholinchlorid	2 g
Folsäure	2 mg
Biotin	200 mcg
Inositol	250 mg
Paraaminobenzoessäure	100 mg
Vitamin C	20 mg

Serosa die Innenauskleidung des auf diese Weise gewonnenen Darmsackes. Vom offenen Ende her wurde dieser Darmsack mit Hilfe einer mit Knopfkanüle versehenen Tuberkulinspritze mit 1 ml Inkubationsmedium (= seröses Medium) gefüllt und in gewünschter Länge abgeligert. Mit Ausnahme des 4. Versuches, bei dem teilweise 10 cm lange Darmsäcke herangezogen wurden, kamen 8 cm lange Darmsäcke zur Verwendung.

Die mit 1 ml Inkubationsmedium gefüllten Darmsäcke wurden in 100 ml Erlenmeyerkolben überführt, in die bereits 20 ml desselben Inkubationsmediums (= muköses Medium) einpipettiert waren. Anschließend wurde eine Minute lang kräftig mit einem CO_2/O_2 -Gemisch im Verhältnis 5 : 95 begast. Die Kolben wurden luftdicht verschlossen und in einem auf 37 Grad Celsius vorgewärmten Wasserbad geschüttelt. Nach einstündiger Inkubation wurden die Darmsäcke aus den Erlenmeyerkolben entnommen, zwecks Entleerung aufgeschnitten, und das so gewonnene seröse Medium abgewogen¹⁾. Die entleerten Darmsäcke wurden auf vorher abgewogenem Stanniolpapier für drei Tage im Trockenschrank bei 105 Grad Celsius getrocknet, zur Abkühlung in den Exsikkator verbracht und zur Bestimmung der Darmtrockengewichte abgewogen. In einem Versuch wurden die entleerten Darmsäcke halbiert. Eine Hälfte diente wiederum der Ermittlung des Darmtrockengewichtes, während die andere zwecks Bestimmung der in der Darmwand akkumulierten Monosaccharide mit 10 ml kochendem Wasser im Bühlerhomogenisator homogenisiert bzw. zwecks Extraktion von akkumulierten L-Leuzins mit einer Schere zerkleinert und in 20 ml 0,008 M Li_2SO_4 -Lösung eingebracht wurde.

1) Die Menge des serösen Mediums kann unter unseren Versuchsbedingungen dem Volumen gleichgesetzt werden.

In-vivo-Untersuchungen am perfundierten Duodenum

Zur in-vivo-Untersuchung der Glukoseresorption im Duodenum wurde dieser Darmabschnitt mit einer glukosehaltigen Lösung perfundiert. Hierbei wurde nach der Methode von Jacobs und Luper (101) vorgegangen. Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

Ratten, denen für zwanzig Stunden das Futter entzogen worden war, wurde unter Equi-Thesin-Narkose (0,6 ml/100 g i.m.) die Bauchhöhle in der Medianen eröffnet. Das Duodenum wurde durch zwei kleine Einschnitte geöffnet, von denen der eine direkt distal vom Pylorus und der andere unmittelbar proximal vom Ligamentum duodenocolicum angebracht wurde. Durch diese Öffnungen wurde je ein Silikonschlauch von 1 mm innerem Durchmesser und 1 mm Wandstärke ins Darmlumen eingebracht und durch Seidenligaturen befestigt. Der in Pylorusnähe ins Duodenum eintretende Schlauch war an eine Infusionspumpe (Harvard Apparatus Company, Inc., Millis, Mass., U.S.A.) angeschlossen. Dieser Schlauch durchlief auf 1 m Länge ein auf 37 Grad Celsius erwärmtes Wasserbad, so daß für die ins Duodenum eintretende Perfusionslösung eine Temperatur von 37 Grad Celsius gewährleistet war. Das freie Ende des in der Nähe des Ligamentum duodenocolicum im Duodenum befestigten Schlauches wurde in einen Meßzylinder eingeführt.

Zunächst wurde das Duodenum zur Equilibrierung des Systems für 10 Minuten perfundiert, und das hierbei aufgefangene Perfusat verworfen. Anschließend erfolgte eine dreißigminütige Perfusion (10 ml/30 Minuten), während der das Perfusat in 10 ml-Meßzylindern aufgefangen wurde. Auf diese Weise konnte das Volumen des Perfusats bestimmt werden.

Nach Abschluß der Perfusion wurde das Duodenum vom Gekröse freipräpariert, exzidiert, abgemessen und unmittelbar proximal bzw. distal von der Befestigungsstelle der Silikonschläuche abgesetzt. Anschließend wurde das Trockengewicht der perfundierten Darmstücke bestimmt.

Inkubationsmedium und Perfusionslösung:

Alle untersuchten Substanzen waren in Krebs-Henseleit-Bikarbonatpuffer (100) gelöst, der als Inkubationsmedium sowie als Perfusionslösung diente. Die Konzentrationen dieser Substanzen werden jeweils im Zusammenhang mit den Ergebnissen der einzelnen Versuche aufgeführt. Die Resorption folgender Substanzen wurde in vitro untersucht: D-Glukose, D-Galaktose und ¹⁴C-markiertes L-Leuzin. In vivo beschränkten sich die Untersuchungen auf die Glukoseresorption.

Bestimmungsverfahren

a) Monosaccharide

Zur Bestimmung der Glukose- und Galaktosekonzentrationen im Rahmen der in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen wurden jeweils 0,1 ml der Inkubationsmedia mit 1 ml 0,33 M Perchlorsäure enteivweiß. Bei der Bestimmung dieser Substrate im Darmhomogenat wurden zur Enteivweißung 0,5 ml des Homogenats mit 0,5 ml 0,6 M Perchlorsäure versetzt. Zur Glukosebestimmung mit der Testkombination TCM der Firma C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim, nach der GOD-Methode¹⁾ wurden jeweils 0,1 ml des serösen

¹⁾ Glukoseoxydase-Methode

Mediums und 0,2 ml des mukösen Mediums bzw. des Perfusats verwendet, so daß der vom Hersteller für die photometrische Bestimmung angegebene Meßbereich eingehalten wurde. Galaktose wurde mit Galaktosedehydrogenase und NAD als Wasserstoffakzeptator (Testkombination TC-GA desselben Herstellers) photometrisch (Filter 366 nm) bestimmt.

b) ^{14}C -markiertes L-Leuzin

Nach Beendigung der Inkubation wurden jeweils 0,5 ml des serösen und mukösen Mediums mit 0,5 ml 0,6 M Perchlorsäure enteweiß und zehn Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. 0,5 ml des Zentrifugats wurden in ein Zählfläschchen pipettiert, in das anschließend 20 ml Bray-Szintillatorlösung (102) eingebracht wurde. Die Aktivitätsmessung erstreckte sich über zehn Minuten und wurde in einem Tricarb-Flüssigkeitsszintillationsspektrometer (Packard) vorgenommen.

Der Löscheffekt, der mit Hilfe von 0,5 ml ^{14}C -markiertem Toluol als innerem Standard bestimmt wurde, war bei allen Proben konstant und wurde daher bei der Berechnung der L-Leuzin-Konzentration nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung des in der Darmwand akkumulierten ^{14}C -markierten L-Leuzins wurde eine Darmhälfte zerkleinert und mit 20 ml Li_2SO_4 -Lösung (8mM/Liter) für 48 Stunden bei 4 Grad Celsius extrahiert. 2 ml dieses Extraktes wurden in ein Zählfläschchen pipettiert, in das anschließend 18 ml Bray-Szintillatorlösung überführt wurden. Auch hier ergaben sich für den Löscheffekt keine Schwankungen.

Die Verwendung von ^{14}C -L-Leuzin für Resorptionsstudien ist zulässig, da L-Leuzin in der Darmwand in keinem nennenswerten Umfang metabolisiert wird (103).

Versuchskriterien und statistische Auswertung der Ergebnisse

Als Parameter für den aktiven intestinalen Transport der untersuchten Substanzen wurden die nach der Inkubation gemessenen Konzentrationsdifferenzen (s-m) zwischen dem serösen (s) und mukösen (m) Medium sowie die entsprechenden Konzentrationsgradienten (s/m) herangezogen. Außerdem wurde die Mengenzunahme der Substrate im serösen Kompartiment pro Darmsack und pro 100 mg Darmtrockengewicht berechnet. Dieser Parameter wird als seröser Transfer bezeichnet.

Bei Vorhandensein von Glukose im Inkubationsmedium wurde außerdem die Glukoseutilisation berechnet. Als Glukoseutilisation wird die während der Inkubation aus dem Versuchsansatz verschwundene Glukosemenge bezeichnet. In den Fällen, in denen zusätzlich die Glukoseakkumulation in der Darmwand gemessen wurde, konnte zudem der Glukoseumsatz berechnet werden.

Als Ergebnisse werden in den wiedergegebenen Tabellen jeweils die Mittelwerte mit den Standardabweichungen angegeben. Zur Überprüfung der Signifikanz der Gruppendifferenzen wurde der zweiseitige t-Test nach Student (104) herangezogen.

B. Ergebnisse

In-vitro-Befunde zur Glukoseresorption im Duodenum
und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw.
stärkehaltigen Diät (1. Versuch)

30 männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden in zwei gewichtsgleiche Gruppen à 15 Tiere eingeteilt (durchschnittliches Körpergewicht 181 g) und ca. zwei Wochen lang mit einer glukose- bzw. stärkehaltigen Diät ad libitum gefüttert. Bei einem durchschnittlichen täglichen Futterverzehr von 16,4 g erreichten die mit der glukosehaltigen Diät vorgefütterten Tiere (Glu-Gruppe) ein durchschnittliches Endgewicht von 229 g, während die mit der stärkehaltigen Diät vorgefütterten Tiere (Stä-Gruppe) zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 230 g wogen.

Zur Untersuchung der Glukoseresorption dienten umgestülpte Duodenal- und Jejunalsäcke. Die Länge der Darmsäcke betrug 8 cm. Das Inkubationsmedium enthielt 16,7 mM/l D-Glukose.

Die Mittelwerte der Volumina des serösen Mediums und der Darmtrockengewichte sind in Tabelle 4 und 5

Tabelle 4

Volumen des serösen Mediums evertierter Glu- und Stä-Darmsäcke bei Inkubationsende ¹⁾

	Glu-Gruppe (n=15)	Stä-Gruppe (n=15)	Statistik
Duodenum	1,11 ± 0,07	1,10 ± 0,13	n.s.
Jejunum	1,16 ± 0,13	1,18 ± 0,11	n.s.

¹⁾ bei Inkubationsanfang betrug das Volumen des serösen Mediums 1,00 ml

Tabelle 5

Trockengewichte evertierter Glu- und Stä-Dünndarm-säcke (mg)

	Glu-Gruppe (n=15)	Stä-Gruppe (n=15)	Statistik
Duodenum	112,0 $\pm$ 12,2	80,2 $\pm$ 8,7	p < 0,001
Jejunum	72,6 $\pm$ 10,8	85,7 $\pm$ 12,2	p < 0,01

aufgeführt. Während sich bei den serösen Volumina für das Duodenum und Jejunum der Stä- und Glu-Gruppe keine Unterschiede ergaben, weisen die Trockengewichte des Duodenums bei der Glu-Gruppe signifikant höhere Werte auf als bei der Stä-Gruppe. Für das Jejunum trifft das Gegenteil zu.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, ergaben sich bezüglich des Glukosetransports im Duodenum lediglich für den serösen Transfer pro 100 mg Darmtrockengewicht bei der Stä-Gruppe signifikant höhere Werte als bei der Glu-Gruppe. Für die anderen Transportparameter zeichneten sich analoge Gruppenunterschiede ab, die allerdings nicht signifikant waren. Für die Glukoseutilisation pro 100 mg Darmtrockengewicht war dagegen kein Gruppenunterschied zu verzeichnen, so daß die im Vergleich zur Stä-Gruppe höhere Glukoseutilisation pro Darmsack bei der Glu-Gruppe auf den Gewichtsunterschieden der Darmsäcke beruhen dürfte.

In Tabelle 7 sind die entsprechenden Werte für das Jejunum zusammengestellt. Bezüglich des Glukosetransports im Jejunum ergaben sich keine klaren

Tabelle 6

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Glukosetransfer und Glukose-utilisation evertierter Dünndarmsäcke (Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=14)	Stä-Gruppe (n=15)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	16,7	16,7	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	11,0 ± 0,8	11,9 ± 1,4	p < 0,05
ser. Medium (mM/l)	29,9 ± 4,9	35,5 ± 9,0	p < 0,05
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	19,6 ± 4,4	24,4 ± 10,0	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	2,75 ± 0,51	3,09 ± 1,29	n.s.
ser. Glukosetransfer ¹⁾			
(µM/Darmsack)	17,3 ± 5,9	20,3 ± 4,6	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	15,8 ± 5,8	26,0 ± 7,6	p < 0,001
Glukoseutilisation ²⁾			
(µM/Darmsack)	81,6 ± 12,1	58,6 ± 20,6	p < 0,01
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	73,9 ± 13,5	73,6 ± 18,8	n.s.

¹⁾ Glukosemenge im serösen Medium nach Beendigung der Inkubation minus Glukosemenge im serösen Medium zu Beginn der Inkubation

²⁾ Abnahme der Glukosemenge im Inkubationsansatz (21 ml) während der Inkubation

Tabelle 7

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Glukosetransfer und Glukose-utilisation evertierter Dünndarmsäcke (Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=15)	Stä-Gruppe (n=14)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	16,7	16,7	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	12,7 ± 1,3	11,0 ± 1,1	p < 0,001
ser. Medium (mM/l)	33,8 ± 6,9	39,2 ± 7,3	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	21,3 ± 7,8	29,0 ± 8,9	p < 0,05
s/m Konzentrations- gradient	2,78 ± 0,73	3,74 ± 1,00	p < 0,01
ser. Glukosetransfer			
(µM/Darmsack)	24,0 ± 10,8	27,6 ± 15,6	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	32,7 ± 13,4	33,4 ± 12,7	n.s.
Glukoseutilisation			
(µM/Darmsack)	41,6 ± 18,9	62,9 ± 17,3	p < 0,01
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	55,8 ± 22,2	73,8 ± 17,3	p < 0,05

Gruppenunterschiede. Zwar waren bei den Stä-Jejunal-säcken signifikant höhere Glukosekonzentrations-differenzen und -gradienten zu verzeichnen; diese Differenzen sind jedoch wohl hauptsächlich auf die signifikant höhere Glukoseutilisation der Stä-Jejunalsäcke zurückzuführen.

In-vitro-Befunde zur Galaktoseresorption im Duodenum
und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw.
stärkehaltigen Diät (2. Versuch)

Wie im vorhergehenden Versuch wurde zwei Gruppen erwachsener männlicher Ratten (Durchschnittsgewicht 247 g) ca. zwei Wochen lang entweder die glukose- (Glu-Gruppe) oder die stärkehaltige Diät (Stä-Gruppe) angeboten. Der tägliche Futterverzehr betrug im Durchschnitt bei der Glu-Gruppe 17,8 g und bei der Stä-Gruppe 17,9 g, während die durchschnittlichen Endgewichte der ersten Tiergruppe 289 g und die der zweiten 293 g betrugen. Bei den in-vitro-Untersuchungen wurden hinsichtlich der Präparation und Inkubation der Darmsäcke die Bedingungen des ersten Versuches eingehalten. Geändert wurde lediglich die Zusammensetzung des Inkubationsmediums. So wurden die Darmsäcke von jeweils acht Tieren pro Gruppe in Krebs-Henseleit-Bikarbonatpuffer inkubiert, der 11,1 mM/l Galaktose enthielt, während für die Inkubation der Darmsäcke der verbliebenen Tiere ein glukosehaltiges Medium gleicher Konzentration verwendet wurde. Galaktose wird wie Glukose vom Dünndarmepithel aktiv transportiert, fällt jedoch, im Gegensatz zu Glukose, im Dünndarmepithel in keinem nennenswerten Umfang der Glykolyse anheim (105).

Hinsichtlich der Darmtrockengewichte ergaben sich, wie aus Tabelle 8 zu ersehen ist, analoge Gruppenunterschiede wie im vorhergehenden Versuch.

Für das Volumen des serösen Mediums waren auch in diesem Versuch keine Gruppenunterschiede zu ermitteln (Tabelle 9). Im Fall der Jejunalssäcke hatte die Anwesenheit von Glukose im Inkubationsmedium im

Vergleich zu Galaktose z. T. einen deutlichen Effekt auf die Volumenzunahme des serösen Mediums zur Folge. Dies steht in Einklang mit Befunden anderer Autoren (73). Für das Duodenum traf dies nicht zu.

Tabelle 8

Trockengewichte evertierter Glu- und Stä-Dünndarm-säcke (mg)

	Glu-Gruppe (n=15)	Stä-Gruppe (n=15)	Statistik
Duodenum	124,5 ± 16,4	96,2 ± 12,7	p<0,001
Jejunum	73,4 ± 9,8	84,4 ± 13,9	p<0,05

Tabelle 9

Volumen des serösen Mediums evertierter Glu- und Stä-Dünndarmsäcke

	Glu-Gruppe	Stä-Gruppe	Statistik
Galaktosehaltiges Medium			
Duodenum (n=8)	1,16 ± 0,14	1,10 ± 0,10	n.s.
Jejunum (n=8)	1,20 ± 0,06	1,12 ± 0,09 (a)	n.s.
Glukosehaltiges Medium			
Duodenum (n=7)	1,16 ± 0,15	1,12 ± 0,04	n.s.
Jejunum (n=7)	1,31 ± 0,12	1,38 ± 0,18 (b)	n.s.

Differenz zwischen (a) und (b) signifikant (p<0,01)

In Tabelle 10 und 11 sind die Werte für den Galaktose- und Glukosetransport im Duodenum dargestellt. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des vorhergehenden Versuches konnten von allen Transportparametern lediglich für den Galaktose- bzw. Glukosetransfer pro 100 mg Darmtrockengewicht bei der Stä-Gruppe im Vergleich zur Glu-Gruppe signifikant höhere Werte gefunden werden. Für die restlichen Transportparameter zeichneten sich diese Unterschiede nur andeutungsweise ab. Somit decken sich das Transportverhalten von Glukose und Galaktose im wesentlichen. Hinsichtlich der Glukoseutilisation wurden die gleichen Ergebnisse erhalten wie im 1. Versuch.

Tabelle 10

Galaktosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Galaktosetransfer evertierter Dünndarmsäcke (Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=8)	Stä-Gruppe (n=8)	Statistik
Galaktosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,3 ± 0,5	9,4 ± 0,3	n.s.
ser. Medium (mM/l)	20,4 ± 3,9	24,2 ± 2,8	p < 0,05
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	12,4 ± 1,8	14,6 ± 2,7	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	2,37 ± 0,21	2,56 ± 0,29	n.s.
ser. Galaktosetrans- fer (µM/Darmsack)	13,0 ± 4,4	15,8 ± 3,4	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	11,4 ± 4,2	17,4 ± 4,2	p < 0,05

Tabelle 11

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Glukosetransfer und Glukose-utilisation evertierter Dünndarmsäcke (Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=7)	Stä-Gruppe (n=7)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	6,1 ± 0,6	7,0 ± 0,9	p < 0,05
ser. Medium (mM/l)	18,4 ± 4,2	22,2 ± 2,4	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	12,3 ± 4,2	15,0 ± 2,5	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	3,03 ± 0,74	3,22 ± 0,59	n.s.
ser. Glukosetransfer			
(µM/Darmsack)	10,4 ± 5,1	14,2 ± 3,4	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	7,9 ± 4,0	14,3 ± 3,6	p < 0,01
Glukoseutilisation			
(µM/Darmsack)	85,5 ± 9,4	64,9 ± 15,5	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	63,9 ± 6,2	64,0 ± 8,9	n.s.

Die Tabellen 12 und 13 enthalten die Werte für den Galaktose- und Glukosetransport des Jejunums. Für den Galaktosetransport ergaben sich keine Gruppenunterschiede, während sich für den Glukosetransport

Tabelle 12

Galaktosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie Galaktosetransfer evertierter Glu- und Stä-Dünndarmsäcke (Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=8)	Stä-Gruppe (n=8)	Statistik
Galaktosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,0 ± 0,7	8,7 ± 0,6	n.s.
ser. Medium (mM/l)	31,8 ± 6,2	33,0 ± 4,8	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	22,9 ± 6,9	24,2 ± 5,0	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	3,60 ± 0,83	3,80 ± 0,68	n.s.
ser. Galaktosetrans- fer (µM/Darmsack)	27,5 ± 6,9	27,4 ± 7,7	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	37,4 ± 12,0	34,2 ± 11,0	n.s.

bei einigen Parametern, wie schon im 1. Versuch, bei den Stärketieren geringfügig höhere Werte abzeichneten. Analog zum 1. Versuch wurde auch in diesem Versuch bei der Stä-Gruppe eine signifikant höhere Glukoseutili- sation als bei der Glu-Gruppe nachgewiesen. Damit verhält sich das Jejunum bezüglich der Glukoseutili- sation anders als das Duodenum.

Tabelle 13

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Glukosetransfer und Glukose-
utilisation evertierter Dünndarmsäcke (Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=7)	Stä-Gruppe (n=7)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,0 ± 1,3	7,4 ± 1,7	n.s.
ser. Medium (mM/l)	23,0 ± 6,0	25,6 ± 7,6	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	13,9 ± 7,3	18,2 ± 5,8	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	2,69 ± 1,16	4,14 ± 1,47	n.s.
ser. Glukosetransfer (µM/Darmsack)	20,6 ± 10,9	25,1 ± 13,0	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	28,5 ± 13,0	28,2 ± 13,2	n.s.
Glukoseutilisation			
(µM/Darmsack)	21,1 ± 10,0	52,4 ± 17,3	p < 0,001
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	29,1 ± 10,7	51,8 ± 14,1	p < 0,01

In-vitro-Befunde zur Aminosäurenresorption im Duodenum
und Jejunum nach Verfütterung einer glukose- bzw.
stärkehaltigen Diät (3. Versuch)

Aus den bisher aufgeführten Untersuchungsergebnissen
geht hervor, daß der aktive intestinale Monosaccharid-
transport bei der Ratte nach Verabreichung einer

glukosehaltigen Diät im Vergleich zu einer stärkehaltigen Diät im Duodenum beeinträchtigt ist. Um zu überprüfen, ob es sich hierbei um einen für die Monosaccharidresorption spezifischen Effekt oder um eine generelle Reduzierung aktiver Transportvorgänge im Duodenum handelt, wurde im 3. Versuch neben dem Glukose- und Galaktosetransport der L-Leuzin-Transport mituntersucht.

Außer den in den vorhergehenden Versuchen verwendeten Transportparametern wurde in diesem Versuch zusätzlich die während der Inkubation erfolgende Substratakkumulation in der Darmwand mitberücksichtigt. Die Substratkonzentration des Inkubationsmediums betrugen in diesem Versuch für L-Leuzin 5 mM/l, für D-Glukose und D-Galaktose jeweils 11,1 mM/l.

Als in-vitro-Präparationen dienten wieder evertierte Duodenal- und Jejunalsäcke von Ratten, die in zwei gewichtsgleiche Gruppen (Anfangsgewicht 349 g) eingeteilt wurden und ca. zwei Wochen mit den in den vorherigen Versuchen schon verwendeten Diäten ad libitum gefüttert wurden.

Bei einem durchschnittlichen täglichen Futterverzehr von 17,7 g erreichten die Tiere der Glu-Gruppe im Durchschnitt ein Endgewicht von 356 g, während das Endgewicht der Stä-Gruppe 353 g betrug. Der durchschnittliche tägliche Futterverzehr dieser Gruppe lag bei 17,5 g.

In Tabelle 14 sind die Mittelwerte der Darmtrockengewichte der Duodenal- und Jejunalsäcke angegeben. Bei der Glu-Gruppe wies das Duodenum gegenüber der Stä-Gruppe ein höheres Trockengewicht auf, ein Befund, der bereits in den beiden vorherge-

Tabelle 14

Trockengewichte evertierter Glu- und Stä-Dünndarm-säcke (mg)

	Glu-Gruppe (n=20)	Stä-Gruppe (n=20)	Statistik
Duodenum	102,2 ± 16,5	88,3 ± 7,9	p < 0,01
Jejunum	82,6 ± 13,4	83,8 ± 16,2	n.s.

henden Versuchen zu verzeichnen war. Für das Jejunum allerdings ergab sich in diesem Versuch in Abweichung von den Versuchen 1 und 2 kein Gruppenunterschied. Möglicherweise hängt dies mit dem höheren Alter der Versuchstiere zusammen. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Vorfütterungsperiode sich in diesem Versuch auf weniger als zwei Wochen erstreckte. Im 1. und 2. Versuch wurden die Tiere zwischen zwei und drei Wochen mit den entsprechenden Diäten vorgefüttert.

Tabelle 15 enthält Angaben über die Volumina des serösen Mediums der Darmsäcke.

In Tabelle 16 werden die Werte für den Leuzintransport des Duodenums wiedergegeben. Wie schon in den vorhergehenden Versuchen für Glukose und Galaktose, wurde in diesem Versuch bei der Glu-Gruppe im Vergleich zur Stä-Gruppe zusätzlich eine geringgradige Beeinträchtigung des L-Leuzintransports registriert. Für das Jejunum trifft dies, wie aus Tabelle 17 hervorgeht, nicht zu.

Hinsichtlich des Galaktose- und Glukosetransports im Duodenum und Jejunum stimmen die erhaltenen

Tabelle 15

Volumen des seröser Mediums evertierter Glu- und Stä-Dünndarmsäcke (ml) ¹⁾

	Glu-Gruppe	Stä-Gruppe	Statistik
Leuzinhaltiges Medium			
Duodenum (n=8)	1,02 ± 0,04	1,06 ± 0,07	n.s.
Jejunum (n=8)	1,23 ± 0,09	1,22 ± 0,15	n.s.
Galaktosehaltiges Medium			
Duodenum (n=6)	1,08 ± 0,07	1,06 ± 0,17	n.s.
Jejunum (n=6)	1,20 ± 0,12	1,27 ± 0,17	n.s.
Glukosehaltiges Medium			
Duodenum (n=6)	1,19 ± 0,15	1,14 ± 0,14	n.s.
Jejunum (n=6)	1,25 ± 0,11	1,52 ± 0,33	n.s.

Ergebnisse, die in den Tabellen 18, 19, 20 und 21 dargestellt sind, mit den Befunden der beiden vorhergehenden Versuche überein. Das gleiche gilt für die Glukoseutilisation (siehe Tabellen 20 und 21). Auch für den Glukoseumsatz waren, wie aus den Tabellen 20 und 21 ersichtlich, entsprechende Gruppenunterschiede zu verzeichnen.

1) bei Inkubationsbeginn betrug das Volumen des serösen Mediums 1,00 ml

Tabelle 16

Leuzinkonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Transfer und Akkumulation von
L-Leuzin in der Darmwand evertierter Dünndarmsäcke
(Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=8)	Stä-Gruppe (n=8)	Statistik
Leuzinkonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	5,0	5,0	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	$4,6 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,2$	n.s.
ser. Medium (mM/l)	$10,0 \pm 1,9$	$11,1 \pm 0,8$	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	$5,9 \pm 1,1$	$6,7 \pm 0,9$	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	$2,11 \pm 0,30$	$2,58 \pm 0,23$	$p < 0,01$
ser. Leuzintransfer (μ M/Darmsack)	$4,8 \pm 1,1$	$6,6 \pm 1,2$	$p < 0,01$
(μ M/100 mg Darm- trockengewicht)	$5,1 \pm 1,3$	$7,7 \pm 1,7$	$p < 0,01$
Leuzinakkumulation in der Darmwand			
(μ M/Darmsack)	$6,6 \pm 2,3$	$6,9 \pm 1,8$	n.s.
(μ M/100 mg Darm- trockengewicht)	$7,4 \pm 1,6$	$8,0 \pm 2,8$	n.s.
muköser Leuzintransfer ¹⁾			
(μ M/Darmsack)	$11,3 \pm 2,5$	$13,4 \pm 2,7$	n.s.
(μ M/100 mg Darm- trockengewicht)	$11,9 \pm 1,9$	$15,1 \pm 4,4$	n.s.

¹⁾ Leuzinakkumulation in der Darmwand + ser. Leuzin-
transfer

Tabelle 17

Leuzinkonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Transfer und Akkumulation von
L-Leuzin in der Darmwand evertierter Dünndarmsäcke
(Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=8)	Stä-Gruppe (n=8)	Statistik
Leuzinkonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	5,0	5,0	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,3	n.s.
ser. Medium (mM/l)	15,7 ± 1,5	14,0 ± 2,2	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	12,4 ± 1,7	9,9 ± 2,6	p < 0,05
s/m Konzentrations- gradient	4,14 ± 0,65	3,54 ± 0,78	n.s.
ser. Leuzintransfer (µM/Darmsack)	14,1 ± 2,5	10,9 ± 2,5	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	17,1 ± 4,1	14,3 ± 7,1	n.s.
Leuzinakkumulation in der Darmwand			
(µM/Darmsack)	8,2 ± 1,9	7,4 ± 1,6	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	10,0 ± 2,7	9,4 ± 2,4	n.s.
muköser Leuzintransfer			
(µM/Darmsack)	22,9 ± 3,7	18,5 ± 4,0	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	27,1 ± 5,2	23,7 ± 8,9	n.s.

Tabelle 18

Galaktosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Galaktosetransfer und Galaktoseakkumulation in der Darmwand evertierter Dünndarmsäcke (Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=6)	Stä-Gruppe (n=6)	Statistik
Galaktosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,4 ± 0,3	9,6 ± 0,4	n.s.
ser. Medium (mM/l)	24,0 ± 3,2	28,3 ± 2,5	p < 0,05
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	14,4 ± 3,4	18,7 ± 2,8	p < 0,05
s/m Konzentrations- gradient	2,56 ± 0,38	2,97 ± 0,36	n.s.
ser. Galaktosetransfer (µM/Darmsack)	15,3 ± 3,5	19,4 ± 3,4	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	15,3 ± 3,6	23,3 ± 3,3	p < 0,05
Galaktoseakkumulation in der Darmwand			
(µM/Darmsack)	14,4 ± 2,4	12,9 ± 3,4	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	14,8 ± 2,5	15,8 ± 3,4	n.s.
muköser Galaktosetrans- fer (µM/Darmsack)	29,3 ± 2,8	32,6 ± 6,7	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	30,1 ± 3,2	39,9 ± 5,7	p < 0,01

Tabelle 19

Galaktosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s) Mediums sowie seröser Galaktosetransfer und Galaktoseakkumulation in der Darmwand evertierter Dünndarmsäcke (Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=6)	Stä-Gruppe (n=6)	Statistik
Galaktosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,3 ± 0,8	9,5 ± 0,9	n.s.
ser. Medium (mM/l)	27,6 ± 7,5	31,0 ± 3,4	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	18,3 ± 8,2	21,4 ± 4,5	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	3,05 ± 1,08	3,33 ± 0,68	n.s.
ser. Galaktosetrans- fer (µM/Darmsack)	22,7 ± 10,0	29,0 ± 8,3	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	30,1 ± 13,8	36,2 ± 10,1	n.s.
Galaktoseakkumulation			
in der Darmwand			
(µM/Darmsack)	11,4 ± 4,8	12,3 ± 2,8	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	15,0 ± 4,3	14,9 ± 4,3	n.s.
muköser Galaktosetrans- fer (µM/Darmsack)	31,2 ± 16,6	43,6 ± 9,1	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	41,6 ± 21,4	53,0 ± 11,4	n.s.

Tabelle 20

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Transfer, Utilisation und Akku-
mulation von Glukose in der Darmwand evertierter Dünn-
darmsäcke (Duodenum)

	Glu-Gruppe (n=6)	Stä-Gruppe (n=6)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	5,9 ± 0,4	6,9 ± 1,3	n.s.
ser. Medium (mM/l)	18,9 ± 3,6	24,9 ± 1,6	p < 0,01
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	13,1 ± 3,7	18,0 ± 2,0	p < 0,05
s/m Konzentrations- gradient	3,29 ± 0,74	3,73 ± 0,79	n.s.
ser. Glukosetransfer (µM/Darmsack)	12,1 ± 5,3	17,7 ± 2,9	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	10,6 ± 4,3	18,1 ± 4,3	p < 0,05
Glukoseutilisation (µM/Darmsack)	82,2 ± 6,4	55,8 ± 23,2	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	75,5 ± 16,4	60,5 ± 25,2	n.s.
Glukoseakkumulation (µM/Darmsack)	10,0 ± 4,8	9,4 ± 3,0	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	8,7 ± 3,8	10,0 ± 3,4	n.s.
muk. Glukosetransfer (µM/Darmsack)	19,8 ± 6,7	28,4 ± 4,3	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	19,4 ± 6,9	29,9 ± 4,9	p < 0,05
Glukoseumsatz ¹⁾			
(µM/Darmsack)	71,2 ± 8,3	44,0 ± 23,9	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	64,0 ± 25,9	47,8 ± 25,8	n.s.

¹⁾ Glukoseumsatz = Glukoseutilisation - Glukoseakkumulation

Tabelle 21

Glukosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Transfer, Utilisation und
Akkumulation von Glukose in der Darmwand evertierter
Dünndarmsäcke (Jejunum)

	Glu-Gruppe (n=6)	Stä-Gruppe (n=6)	Statistik
Glukosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	8,3 ± 1,2	6,4 ± 1,2	p < 0,05
ser. Medium (mM/l)	25,7 ± 8,7	31,0 ± 4,9	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	17,4 ± 9,9	24,5 ± 6,0	n.s.
s/m Konzentrations- gradient	3,27 ± 1,53	5,04 ± 1,35	n.s.
ser. Glukosetransfer (µM/Darmsack)	21,9 ± 12,9	37,2 ± 16,1	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	25,5 ± 14,5	45,8 ± 24,5	n.s.
Glukoseutilisation			
(µM/Darmsack)	27,0 ± 8,7	47,7 ± 18,1	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	31,3 ± 10,0	53,6 ± 14,1	p < 0,05
Glukoseakkumulation			
(µM/Darmsack)	6,9 ± 2,5	11,6 ± 3,8	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	6,8 ± 3,9	13,9 ± 5,7	p < 0,05
muk. Glukosetransfer			
(µM/Darmsack)	28,8 ± 15,1	47,9 ± 19,0	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	33,5 ± 17,1	58,6 ± 29,8	n.s.
Glukoseumsatz			
(µM/Darmsack)	20,1 ± 7,2	36,2 ± 17,0	n.s.
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	23,2 ± 8,1	39,8 ± 12,9	p < 0,05

In-vitro-Untersuchungsergebnisse über den Einfluß
des Gewichts der Darmsäcke auf den aktiven Galaktose-
transport (Versuch 4 a)

In allen Versuchen ergaben sich für die mit der glukosehaltigen Diät vorgefütterten Ratten (Glu-Gruppe) erheblich höhere Mittelwerte für die Darm-trockengewichte des Duodenums als für die mit der stärkehaltigen Diät vorgefütterten Tiere (Stä-Gruppe). Um diese Variable auszuschalten, wurde im 4. Versuch die Länge der Darmsäcke variiert. Sie betrug bei der Glu-Gruppe 8 cm, bei der Stä-Gruppe dagegen 10 cm. Die Gewichte der evertierten Duodenalsäcke sind in Tabelle 22 enthalten. Das Jejunum wurde in diesem Versuch nicht mituntersucht. Als Transportsubstrat wurde Galaktose verwendet.

Wie der Tabelle 22 zu entnehmen ist, ergaben sich unter den angegebenen Bedingungen keine Gruppen-unterschiede für das Naß- und Trockengewicht der Darmsäcke.

Für den Versuch wurden 54 männliche erwachsene Sprague-Dawley-Ratten in zwei gewichtsgleiche Gruppen (Anfangsgewicht: 189 g) eingeteilt und mit den glukose- bzw. stärkehaltigen Diäten ad libitum gefüttert. Der durchschnittliche tägliche Futterverzehr betrug bei den Glu-Tieren 20,4 g, wobei die Ratten ein Endgewicht von 281 g erreichten. Die Stä-Tiere fraßen durchschnittlich 20,2 g Futter pro Tag und erlangten ein durchschnittliches Endgewicht von 277 g.

Tabelle 22

Naß¹⁾- und Trockengewichte evertierter Glu- und Stä-Duodenalsäcke (mg)

	Glu-Gruppe (8cm) (n=12)	Stä-Gruppe (10cm) (n=12)	Statistik
Naßgewichte	687,1 ± 84,4	666,4 ± 49,8	n.s.
Trockengewichte	108,8 ± 10,0	111,5 ± 11,5	n.s.

Nach stattgehabter Inkubation in galaktosehaltigem Medium wurde für das Volumen des serösen Mediums (Tabelle 23) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen festgestellt.

Tabelle 23

Volumen des serösen Mediums evertierter Glu- und Stä-Duodenalsäcke (ml) ²⁾

	Glu-Gruppe (n=12)	Stä-Gruppe (n=12)	Statistik
Duodenum	0,87 ± 0,10	0,93 ± 0,03	n.s.

Trotz der veränderten Versuchsbedingungen konnten auch in diesem Versuch zumindest für einen Teil der Transportparameter bei der Stä-Gruppe signifikant höhere Werte gefunden werden als bei der Glu-Gruppe (siehe Tabelle 24). Damit ist gezeigt, daß es sich bei der nach Glukosevorfütterung im Duodenum manifestierenden Beeinträchtigung intestinaler Transportprozesse nicht um ein Artefakt handelt, das auf Gruppenunterschieden im Darmgewicht beruht.

1) nach der Inkubation

2) bei Inkubationsbeginn betrug das Volumen des serösen Mediums 1 ml

Tabelle 24

Galaktosekonzentration des mukösen (m) und serösen (s)
Mediums sowie seröser Galaktosetransfer evertierter
Glu- und Stä-Duodenalsäcke

	Glu-Gruppe (n=12)	Stä-Gruppe (n=12)	Statistik
Galaktosekonzentration			
Inkubationsbeginn (mM/l)	11,1	11,1	
Inkubationsende			
muk. Medium (mM/l)	9,5 ± 0,4	9,4 ± 0,5	n.s.
ser. Medium (mM/l)	22,7 ± 3,2	25,3 ± 2,8	n.s.
s-m Konzentrations- differenz (mM/l)	12,8 ± 3,3	15,9 ± 3,0	p < 0,05
s/m Konzentrations- gradient	2,43 ± 0,41	2,71 ± 0,45	n.s.
ser. Galaktosetransfer			
(µM/Darmsack)	9,6 ± 3,6	12,6 ± 2,9	p < 0,05
(µM/100 mg Darm- trockengewicht)	9,0 ± 3,9	11,4 ± 2,6	n.s.

Perfusionsuntersuchungen an Duodenalsegmenten

(Versuch 4 b)

Das Duodenum der restlichen 15 Tiere pro Gruppe wurde gemäß den unter "Methodik" angeführten Bedingungen mit Krebs-Henseleit-Bikarbonatpuffer perfundiert, in dem pro Liter 5,6 mM Glukose (100 mg Glukose/100 ml) gelöst waren. In Tabelle 26 ist die

im Verlauf vor dreißig Minuten aus dem Perfusat resorbierte absolute und auf 100 mg Darmtrockengewicht bezogene Glukosemenge angegeben. Während die auf gleiche Darmlänge bezogene Resorption bei der Glu-Gruppe geringfügig höher ist, ergab sich pro 100 mg Darmtrockengewicht bei der Stä-Gruppe ein etwas höherer Mittelwert für die Glukoseresorption. Diese Diskrepanz beruht auf den Gruppenunterschieden in den Darmgewichten (siehe Tabelle 25).

Die in vitro zutage getretenen Gruppenunterschiede manifestieren sich somit in vivo allenfalls andeutungsweise.

Tabelle 25

Volumen des Perfusats sowie Trockengewichte in vivo perfundierter Duodenalsegmente

	Volumen des Perfusats (ml)	Trockengewicht (mg)
Glu-Gruppe (n=13)	$9,8 \pm 0,4$	$171,4 \pm 21,2$
	n.s.	$p < 0,001$
Stä-Gruppe (n=15)	$9,6 \pm 0,5$	$133,8 \pm 21,7$

Tabelle 26

Glukoseresorption aus der Perfusionslösung

	Glu-Gruppe (n=13)	Stä-Gruppe (n=15)	Statistik
Glukoseresorption (μ M/Darmsegment)	15,4 $\pm$ 4,5	14,3 $\pm$ 5,1	n.s.
(μ M/100 mg Darm- trockengewicht)	9,1 $\pm$ 3,0	10,8 $\pm$ 4,0	n.s.

Beschreibung der vom Duodenum glukose- bzw. stärke-
reich vorgefütterter Ratten angefertigten histolo-
gischen Präparate

Zur näheren Charakterisierung der aufgrund des im Vergleich zur Stä-Gruppe höheren Trockengewichts der Duodenalsäcke der Glu-Gruppe sich für das Duodenum abzeichnenden morphologischen Gruppenunterschiede wurden von diesem Darmabschnitt mehrerer Tiere beider Gruppen aus dem 3. Versuch histologische Schnitte angefertigt. Die photographischen Reproduktionen der histologischen Präparate der Glu-Gruppe sind in den Abbildungen 1, 3 und 5 wiedergegeben, während die der Stä-Gruppe in den Abbildungen 2, 4 und 6 dargestellt sind.

Beim Vergleich der Abbildungen 1 und 2 stellt man eine generelle Verdickung der Duodenalmukosa der Glukosetiere fest, während die restlichen Schichten des Duodenums keine deutlichen Gruppenunterschiede erkennen lassen. Besonders bei Betrachtung der Abbildungen 3 und 4 bzw. 5 und 6 fällt auf, daß die Darmzotten bei der Glu-Gruppe gegenüber der Stä-Gruppe verdickt und verlängert sind.

Abbildung

Darstellung des Duodenums einer glukosereich vorgefütterten Ratte (Vergrößerung etwa 25-fach)

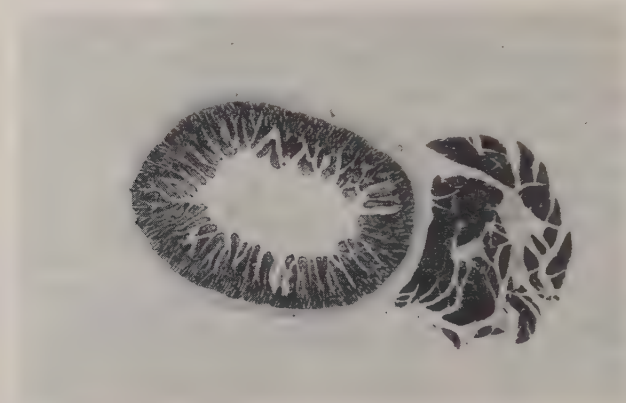


Abbildung 2

Darstellung des Duodenums einer stärkeereich vorgefütterten Ratte (Vergrößerung etwa 25-fach)



Abbildung 3

Ausschnitt des in Abbildung 1 dargestellten Duodenums (Vergrößerung etwa 50-fach)

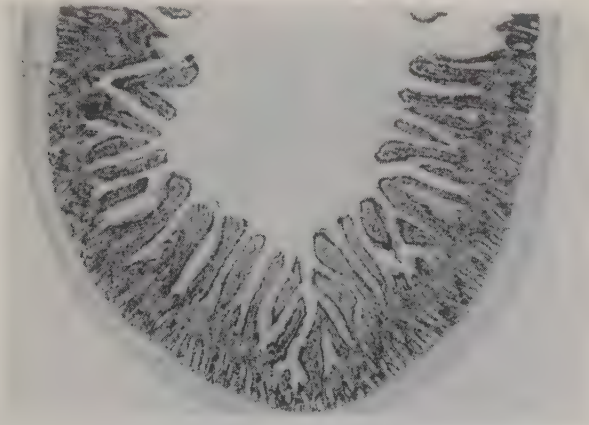
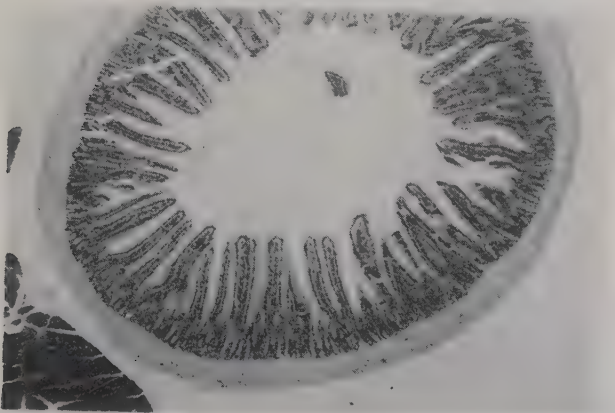


Abbildung 4

Ausschnitt des in Abbildung 2 dargestellten Duodenums (Vergrößerung etwa 50-fach)



Abbildung

Ausschnitt des in Abbildung 1 dargestellten Duodenums (Vergrößerung etwa 100-fach)

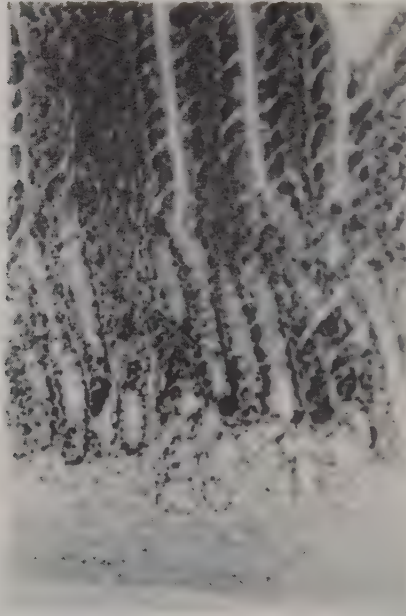
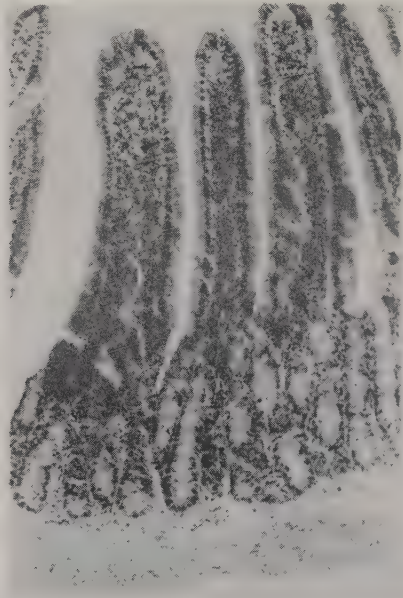


Abbildung 6

Ausschnitt des in Abbildung 2 dargestellten Duodenums (Vergrößerung etwa 100-fach)



C Abschließende Besprechung der Versuchsergebnisse

Aus einer Vielzahl von Untersuchungen anderer Autoren geht hervor, daß durch die Verfütterung unterschiedlicher Diäten im Magendarmtrakt adaptative Veränderungen ausgelöst werden können (106, 107, 108, 109, 110). Auch der aktive intestinale Monosaccharidtransport ist durch Fütterungsfaktoren beeinflussbar (92, 93, 111, 112, 113, 114, 115, 116). So beobachteten Ginsburg et al. (117) in vivo eine erniedrigte Monosaccharidresorption an Dünndarmschlingen kohlenhydratfrei ernährter Ratten.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, ob sich die Verfütterung einer glukosehaltigen gegenüber einer stärkehaltigen Diät auf den aktiven Monosaccharidtransport verschiedener Dünndarmabschnitte auswirkt. Zum Vergleich wurde auch der Aminosäuretransport mituntersucht.

Die zu diesem Zweck angestellten in-vitro-Untersuchungen an evertierten Dünndarmsäcken ergaben im Duodenum der glukosereich gefütterten Tiere (Glu-Gruppe) im Vergleich zu den stärkeereich gefütterten Kontrolltieren (Stä-Tiere) eine Herabsetzung der Resorptionskapazität sowohl für die aktiv transportierten Monosaccharide Glukose und Galaktose als auch für L-Leuzin. Zudem waren bei dieser Tiergruppe für die Trockengewichte der Duodenalsäcke erheblich höhere Werte zu verzeichnen. Daß es sich bei der durch glukosereiche Fütterung bedingten Verminderung der Monosaccharidresorption nicht um ein Artefakt handelt, dessen Ursache in den Gewichtsunterschieden der Darmsäcke zu suchen ist, läßt sich aufgrund der

Ergebnisse ergänzender Versuche ausschließen, für die Darmsäcke mit gleichem Gewicht Verwendung fanden.

In vivo allerdings war eine Verminderung der Resorptionskapazität für Glukose in diesem Darmabschnitt nicht nachzuweisen, wie aus den Ergebnissen der Perfusionenuntersuchungen zu ersehen ist. Möglicherweise hängt dies mit einer eventuell stärkeren Vaskularisierung der bei dieser Tiergruppe verdickten Darmwand zusammen (siehe Abbildungen 1, 3 und 5) wodurch ein effektiverer Abtransport der resorbierten Glukose aus dem Darm gewährleistet sein sollte (118).

Im Jejunum wurden im Gegensatz zum Duodenum keine nennenswerten Unterschiede für den Glukose-, Galaktose- und Leuzintransport gefunden. Lediglich der Glukosestoffwechsel war im Jejunum der stärkerreich gefütterten Tiere gegenüber den glukosereich ernährten Tieren deutlich erhöht. Für das Duodenum trifft dies nicht zu. Untersuchungen anderer Autoren haben gezeigt, daß die Verfütterung kohlenhydratreicher gegenüber kohlenhydratarmer Diäten zu einer Aktivitätssteigerung von Glykolyseenzymen (4, 85, 119, 120) sowie zu einer Stimulierung des Glukosestoffwechsels in der Dünndarmmukosa führten (121). Offenbar liegt hier eine Substratadaptation vor. Möglicherweise trifft dies auch für die in unseren Untersuchungen bei stärkerreicher Fütterung auftretende Erhöhung des Glukosestoffwechsels im Jejunum zu. Es wäre nämlich denkbar, daß bei stärkerreicher Fütterung in vivo mehr Glukose im Jejunum resorbiert wird als bei glukosereicher Fütterung, da im Gegensatz zu Glukose Stärke im Dünndarm erst zu Glukose hydrolysiert werden muß. Allerdings wäre unter dieser

Voraussetzung im Duodenum für den Glukosestoffwechsel der Stä-Tiere im Vergleich zu den Glu-Tieren eine Verminderung zu erwarten gewesen. Dies war jedoch nicht der Fall. Möglicherweise hängt dies mit den hypertrophischen Veränderungen der Duodenalmukosa bei den Glukosetieren zusammen.

Die in allen Versuchen beobachtete Verdickung der Mukosa des Duodenums der Glu-Tiere, die in einer signifikanten Erhöhung des Trockengewichtes zum Ausdruck kommt, ist aus den histologischen Abbildungen 1, 3 und 5 zu erkennen. Ähnliche morphologische Veränderungen beschrieb Seronde (122) unlängst am Duodenum von Mäusen, die glukosereiches Futter erhalten hatten. Dieser Autor weist in diesem Zusammenhang auch auf Schleimhautläsionen hin. Als mögliche Ursache für diese Alterationen wird die Hyperosmolarität des Chymus im Duodenum bei glukosereicher Fütterung in Betracht gezogen. Auch etwaige Veränderungen in der Keimbesiedlung des Duodenums werden als mögliche ursächliche Faktoren erwähnt. Funktionelle Untersuchungen wurden von Seronde nicht durchgeführt.

Eine generelle Hypertrophie des Dünndarmes bei der tragenden und laktierenden Ratte ist in der Literatur mehrfach belegt (123, 124, 125, 126, 127). Diese in einer Erhöhung des Gewichtes des Dünndarmes resultierende Hypertrophie war allerdings in allen Fällen mit einer Steigerung der Glukoseresorption gekoppelt, so daß man von einer funktionellen Anpassung der Dünndarmmukosa an die unter diesen Umständen gesteigerten Nahrungsaufnahme sprechen kann. Auch die im Gefolge eines chronischen Alloxandiabetes wahrscheinlich als Folge des erhöhten Verzehrs auftretende

Hypertrophie ging mit einer gesteigerten Glukose-resorption einher (128). Wahrscheinlich hat diese Hypertrophie ihre Ursache in einer erhöhten Mitose-rate der Zellen der Lieberkühnschen Krypten (128).

Über die Ursachen der von uns in vitro an umgestülpten Duodenalsäcken glukosereich gefütterter Ratten nachgewiesenen Beeinträchtigung des aktiven intestinalen Monosaccharid- und Aminosäuretransports sind definitive Aussagen nicht möglich. Möglicherweise gehen die erwähnten hyperplastischen Veränderungen der Duodenalschleimhaut mit einer Verschiebung der Relation zwischen ausgereiften Absorptivzellen und nicht zur Resorption befähigter Epithelzellen einher. Die voll funktionsfähigen Absorptivzellen beschränken sich nämlich normalerweise auf das mittlere Drittel der Dünndarmzotte (129). In den Lieberkühnschen Krypten, in denen die Zellteilungen stattfinden, sowie im unteren Drittel der Darmzotte befinden sich unausgereifte Epithelzellen. In der Zottenspitze dagegen erfolgt die Abstoßung der gealterten Epithelzellen ins Darmlumen.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde geprüft, ob die Resorption von Monosacchariden und Aminosäuren im Duodenum und mittleren Jejunum der Ratte durch verschiedene, über längere Zeit verabreichte Diäten beeinflusst wird. In den jeweils verfütterten Diäten lag der Kohlenhydratanteil entweder in Form von Glukose oder Maisstärke vor.

Zur Untersuchung der aktiven intestinalen Monosaccharid- und Aminosäurenresorption in vitro dienten evertierte Darmsäcke, die eine Stunde lang bei 37 Grad Celsius in Krebs-Henseleit-Bikarbonatpuffer, der das jeweils zu untersuchende Substrat enthielt, inkubiert wurden. Beurteilt wurde der aktive intestinale Transport anhand der Substratkonzentration im serösen (s) und mukösen (m) Medium, der s-m Konzentrationsdifferenz, des s/m Konzentrationsgradienten sowie des serösen und mukösen Transfers der Substrate. Bei Verwendung von Glukose im Inkubationsmedium wurde außerdem der Glukoseumsatz mituntersucht.

Der ca. zweiwöchige Verzehr der glukosehaltigen Diät hatte im Vergleich zur stärkereichen Diät im Duodenum einen niedrigeren aktiven Transport von Glukose, Galaktose und Leuzin zur Folge, während im Jejunum der Monosaccharid- und Leuzintransport uneinflusst blieben. Bei den Glukosetieren wurde außerdem eine Verdickung der Duodenalschleimhaut festgestellt, die sich auch in höheren Werten für die Trockengewichte des Duodenums manifestierte.

In-vivo-Perfusionsuntersuchungen am Duodenum von glukose- und stärkereich vorgefütterten Ratten ergaben für die Glukoseresorption keine nennens-

werten Gruppenunterschiede. Die Galaktose- und Leuzinresorption wurden nicht geprüft.

Im Jejunum ergab sich bei den stärkereich vorgefütterten Ratten gegenüber den glukosereich vorgefütterten Tieren eine signifikante Erhöhung des Glukoseumsatzes.

SUMMARY

The influence of feeding rats with diets containing either glucose or corn starch on the absorption of monosaccharides and amino acids in the duodenum and the midsection of the jejunum was the subject of this study.

Everted intestinal sacs were incubated in Krebs-Henseleit-bicarbonate buffer which contained the different substrates. The intestinal absorption was assessed by means of the serosal (s) and mucosal (m) concentration of the substrates, the concentration differences (s - m), the concentration gradients (s/m), and the serosal and mucosal transfer. When glucose was used as substrate the metabolism of glucose was also investigated.

Feeding a diet rich in glucose resulted in a decrease of the active intestinal transport of glucose, galactose and leucine in the duodenum as compared to corn starch fed controls, while the jejunal absorption of monosaccharides and amino acids remained unaffected. The animals fed the diet rich in glucose also developed a hyperplasia of the mucosa of the duodenum.

The perfusion of the duodenum in vivo did not result in significant differences of the absorption of glucose between the rats fed the diet rich in glucose and those fed the diet containing the corn starch. The absorption of galactose and leucine were not investigated in these experiments.

Feeding corn starch to rats as compared to glucose resulted in a significant increase of glucose metabolism in the jejunum.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Allan, R.J.L. und J.S. Leahy
Some effects of dietary dextrose,
fructose, liquid glucose, and sucrose
in the adult male rat.
Br. J. Nutr. 20, 339, (1966)
2. Fitch, W.M. und I.L. Chaikoff
Extent and patterns of adaptation of
enzyme activities in livers of normal
rats fed diets high in glucose and
fructose.
J. Biol. Chem. 235, 554, (1960)
3. Poort, C. und M.F. Kramer
Effect of feeding on the protein
synthesis in mammalian pancreas.
Gastroenterology 57, No 6, (1969)
4. BenAbdeljlil, A. und P. Desnuelle
Sur l'adaptation des enzymes exocrines
du pancréas à la composition du régime.
Biochim. Biophys. Acta 81, 136, (1964)
5. Reboud, J.P., G. Marchis-Mouren, L. Paséro,
A. Cozzone und P. Desnuelle
Adaptation de la vitesse biosynthèse
de l'amylase pancréatique et du
chymotrypsinogène à des régimes riches
en amidon et en protéines.
Biochim. Biophys. Acta 117, 351, (1966)

6. Bučko, A., J. Simko und Z. Kopec
The effect of various kinds of carbohydrates on amylase formation in the pancreas.
Nutr. et Dieta (Basel), 11, 203, (1969)
7. Semenza, G. S. Auricchio und A. Rubino
Multiplicity of human intestinal dissaccharidases. II. Characterization of the individual maltases.
Biochim. Biophys. Acta, 96, 487, (1965)
8. Eichholz, A., und R.K. Crane
Fractionation of membrane enzymes present in brush borders of hamster epithelial cells.
Federation Proc. 25, 656, (1966)
9. Dahlquist, A. und A. Brun
A method for the histochemical demonstration of dissaccharidase activities: application on invertase and trehalase in some animal tissue.
J. Histochem. Cytochem. 10, 294, (1962)
10. Doell, R.G., G. Rosen und N. Kretschmer
Immunochemical studies of intestinal dissaccharidases during normal and precocious development.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 54, 1268, (1965)
11. Crane, R.K.
Na⁺-dependent transport in the intestine and other animal tissue.
Federation Proc. 24, 1000, (1965)

12. Müller, F., D. Dettmer, H. Remke, K. Beyreiss
und H. Hartenstein

Die Transportfunktion biologischer Membranen. Biochemie und Pathobiochemie des intestinalen Monosaccharid-Transports.

Wissenschaftliche Zeitschrift der Karl-Marx-Universität Leipzig, Heft 4 (1968)

13. Bárány, E. und E. Sperber

Absorption of glucose against a concentration gradient by the small intestine of the rabbit.

Scand. Arch. Physiol. 81, 290 (1939)

14. Wilson, T.H. und G. Wiseman

The use of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface.

J. Physiol. 123, 116 (1954)

15. Fisher, R.B. und D.S. Parsons

Glucose absorption from the surviving rat small intestine.

J. Physiol. 110, 281, (1950)

16. Fisher, R.B. und D.S. Parsons

Galactose absorption from the surviving small intestine of the rat.

J. Physiol. 119, 224, (1953)

17. Wilson, T.H. und T.N. Vincent

Absorption of sugars in vitro by the intestine of the golden hamster.

J. Biochem. Chem. 216, 851, (1955)

18. Wilson, T.H. und R.B. Landau
Specificity of sugar transport by the
intestine of the hamster.
Am. J. Physiol. 198, 99, (1960)
19. Wilson, T.H. und R.K. Crane
Specificity of sugar transport by
hamster intestine.
Biochim. Biophys. Acta 29, 30, (1958)
20. Csaky, T.Z. und J.H. Humm
Absorption of fructose and methyl
esters of fructose from the intestine
of the rat.
Arch. Biochem. Biophys. 62, 411, (1956)
21. Csaky, T.Z.
Über die Rolle der Struktur des Glukose-
moleküls bei der Resorption aus dem
Dünndarm.
Z. physiol. Chem. 277, 47, (1942)
22. Rosenberg, T.
Concept and definition of active
transport.
Symposia Soc. Exptl. Biol. 8, 136 (1954)
23. Widdas, W.F.
Facilitated transfer of hexoses across
the human erythrocyte membrane.
J. Physiol. 125, 163, (1954)
24. Crane, R.K. und P. Mandelstamm
The active transport of sugars by
various preparations of hamster
intestine.
Biochim. Biophys. Acta 45, 460, (1960)

25. Darlington, W.A. und J.H. Quastel
Absorption of sugars from isolated
surviving intestine.
Arch. Biochem. Biophys. 43, 194, (1953)
26. Fridhandler, L. und J.H. Quastel
Absorption of sugars from isolated
surviving intestine.
Arch. Biochem. Biophys. 56, 412, (1955)
27. Newey, H., D.H. Smyth und B.C. Whaler
Absorption of glucose by the in vitro
intestinal preparation.
J. Physiol. 129, 1, (1955)
28. Crane, R.K.
Intestinal absorption of sugars.
Physiol. Rev. 40, 789, (1960)
29. Kohn, P., E.D. Dawes und J.W. Duke
Absorption of carbohydrates from the
intestine of the rat.
Biochim. Biophys. Acta 107, 358-362 (1965)
30. Le Fevre, P.G. und J.K. Marshall
Conformation specificity in a biological sugar transport system.
Am. J. Physiol. 194, 33, (1958)
31. Crane R.K. und S.M. Krane
Studies on the mechanism of the
intestinal active transport of sugars.
Biochim. Biophys. Acta 31, 397, (1959)

32. Cori, C.F.

Rate of absorption of a mixture of
glucose and galactose.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 23, 290,
(1926)

33. Alvarado, F.

The relationship between Na^+ and the
active transport of arbutin in the
small intestine.
Biochim. Biophys. Acta 109, 478, (1965)

34. Salomon, L.L., J.A. Allums und D.E. Smith

Possible carrier mechanism for the
intestinal transport of D-xylose.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 4, 123,
(1961)

35. Rosenberg, T. und W. Wilbrandt

Carrier transport uphill. 1. General.
J. Theoret. Biol. 2, 288, (1963)

36. McDougal Jr., D.B., K.D. Little and R.K. Crane

Studies on the mechanism of intestinal
absorption of sugars. IV. Localisation
of galactose concentration within
the intestinal wall during active
transport in vitro.
Biochim. Biophys. Acta 45, 483, (1960)

37. Kinter, W.G. und T.H. Wilson

Autoradiographic studies of sugar and
amino acid absorption by everted sacs
of hamster intestine.
J. Cell. Biol. 25, 19, (1965)

38. Crane, R.K.

"Absorption of Sugars" in: Handbook
of Physiology, Section 6, Alimentary
Canal, Vol. III, Intestinal Absorption
Section Editor: C.F. Code
Am. Physiol. Soc. Washington, D.C.,
(1968) p. 1325 ff.

39. Miller, D. und R.K. Crane

The digestion of carbohydrates in
the small intestine.
Am. J. Clin. Nutr. 12, 220, (1963)

40. Parsons, B.J., D.H. Smyth und C.B. Taylor

Action of phlorizin on the intestinal
transfer of glucose and water in vitro.
J. Physiol. (London), 144, 387, (1958)

41. Alvarado, F. und R.K. Crane

Phlorizin as a competitive inhibitor
of the active transport of sugars by
hamster small intestine, in vitro.
Biochim. Biophys. Acta, 56, 170, (1962)

42. Müller, F., K. Beyreiß und E. Strack

Über die Resorption von Monosacchariden.
II. Der Einfluß von Phlörhizin, Mono-
jodessigsäure, 2,4-Dinitrophenol und
Glucose auf den Galactosetransport
in der Darmschleimhaut.
Z. ges. exp. Med. 138, 531, (1965)

43. Kleinzeller, A., J. Kolinska und I. Benés

Transport of glucose and galactose
in kidney cortex cells.
Biochem. J. 104, 843, (1967)

44. Csaky, T.Z. und L. Zollicoffer
Ionic effect on intestinal transfer
of glucose in the rat.
Am. J. Physiol. 198, 1056, (1956)
45. Olson, W.A. und E.J. Ingelfinger
The role of sodium in intestinal glucose
absorption in man.
J. Clin. Invest. 47 (5), 1133, (1968)
46. Quastel, J.H.
Intestinal absorption of sugars and
amino acids.
Am. J. Clin. Nutr. 8, 137, (1960)
47. Riklis, E. und J.H. Quastel
Effects of cations on sugar absorp-
tion by isolated guinea pig intestine.
Can. J. Biochem. Physiol. 36, 347, (1958)
48. Bihler, I. und R.K. Crane
Studies on the mechanism of intestinal
absorption of sugars. V. The influence
of several cations and anions on the
active transport of sugars, in vitro,
by various preparations of hamster
small intestine.
Biochim. Biophys. Acta 59, 78, (1962)
49. Bosačková, J. und R.K. Crane
Studies on the mechanism of intestinal
absorption of sugars. IX. Intra-
cellular sodium concentrations and
active sugar transport by hamster
small intestine in vitro.
Biochim. Biophys. Acta 102, 436, (1962)

50. Curran, P.F.

Ion transport in the intestine and its coupling to other transport processes. Federation Proc. 24, 993, (1965)

51. Crane R.K.

Digestion and absorption of carbohydrates in: "Carbohydrate Metabolism and its Disorders" edited by F. Dickens, P.J. Randle und W.J. Whelan Academic Press, London and New York, (1968)

52. Monod, J., J. Wyman und J.P. Changeux

The nature of allosteric transitions: a plausible model. J. Mol. Biol. 12, 88, (1965)

53. Frieden, C.

Treatment of enzyme kinetic data.
1. The effect of modifiers on the kinetic parameters of single substrate enzyme. J. Biol. Chem. 239, 3522, (1965)

54. Schultz, S.G. und R. Zalusky

Ion transport in isolated rat ileum.
II. The interaction between active sodium and active sugar transport. J. Gen. Physiol. 47, 1043, (1964)

55. Schultz, S.G. und R. Zalusky

Ion transport in isolated rat ileum.
I. Short-circuit current and Na fluxes. J. Gen. Physiol. 47, 567, (1964)

56. Barry, R.J.C., J. Eggenton und D.H. Smyth
Sodium pumps in the rat small intestine
in relation to hexose transfer and
metabolism.
J. Physiol. 204, 299, (1969)
57. Barry, R.J.C., J. Eggenton und D.H. Smyth
A neutral sodium pump and the hexose
transfer potential in the rat small
intestine.
J. Physiol. 191, 2, (1967)
58. Cori, C.F.
Absorption of glycine and d,l-alanine.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 23, 125, (1926)
59. Saunders, S.J. und K.J. Isselbacher
Inhibition of intestinal amino acid
transport by hexoses.
Biochim. Biophys. Acta 102, 397, (1965)
60. Newey, H. und D.H. Smyth
Effect of sugar on intestinal transfer
of amino acids.
Nature, 202, 400, (1962)
61. Bingham, J.K., H. Newey und D.H. Smyth
Specificity of the inhibitory effects
of sugars on intestinal amino acid
transfer.
Biochim. Biophys. Acta 130, 281, (1966)
62. Munck, B.G.
Amino acid transport by the small
intestine of the rat. Effects of
glucose on transintestinal transport
of proline and valine.
Biochim. Biophys. Acta 150, 82, (1968)

63. Alvarado, F.

Transport of sugars and amino acids in the intestine: evidence for a common carrier.

Science 151, 1010 (1966)

64. Wilson, R.H.

Effect of phlorizin on the rate of absorption from the gastrointestinal tract of the white rat.

J. Biol. Chem. 97, 497, (1932)

65. Fridhandler, L. und J.H. Quastel

Absorption of amino acids from isolated surviving intestine.

Arch. Biochem. Biophys. 56, 424 (1955)

66. Munck, B.G.

Amino acid transport by the small intestine of the rat. Evidence against interactions between sugars and amino acids at the carrier level.

Biochim. Biophys. Acta, 156, 192, (1968)

67. Burns, M.J. und R.G. Faust

Preferential binding of amino acids to isolated mucosal brush borders from hamster jejunum.

Biochim. Biophys. Acta 183, 642, (1969)

68. Chez, R.A., S.G. Schultz und P.F. Curran

The effect of sugars on transport of alanine in intestine.

Science 153, 1012, (1966)

69. Read, D.P.

Studies on membrane transport.

I. A common transport system for sugars
and amino acids?

Biol. Bull. 133, 630, (1967)

70. Fullerton, P.M. und D.S. Parsons

Absorption of sugars and water from
rat intestine in vivo.

Quart. J. Exptl. Physiol. 41, 387 (1956)

71. Parsons, D.S.

Salt and water absorption by the
intestinal tract.

Br. Med. Bull. 23, 252, (1967)

72. Ussing, H.H.

General principles and theories of
membrane transport. In: "Metabolic
Aspects of Transport Across Cell
Membranes". Q.R. Murphy (editor)
Univ. Wisconsin Press 1957 p. 39

73. Smyth, D.H. und C.P. Taylor

Transfer of water and solutes by an
in vitro intestinal preparation.

J. Physiol. 136, 632, (1957)

74. Fisher, R.B.

The absorption of water and of some
solute molecules from the isolated
small intestine of the rat.

J. Physiol. 130, 655, (1955)

75. Newey, H., P.A. Sanford und D.H. Smyth
Location of function in the intestinal
epithelial cell in relation to carbo-
hydrate absorption.
J. Physiol. 168, 423, (1963)
76. Jervis, E.L., F.R. Johnson, M.F. Sheef und
D.H. Smyth
Effect of phlorizin on intestinal
absorption and intestinal phosphatase.
J. Physiol. 134, 673, (1956)
77. Reynell, P.C. und G.H. Spray
Absorption of glucose by the intact
rat.
J. Physiol. 134, 531, (1956)
78. Davidson, J.N. und R.C. Garry
Absorption of monosaccharide from
the large intestine of the rat under
urethane anaesthesia.
J. Physiol. 96, 172, (1939)
79. Magee, H.E.
Role of the small intestine in
nutrition.
Physiol. Revs. 10, 473, (1930)
80. Magee, H.E. und E. Reich
Absorption of glucose from the
alimentary canal.
J. Physiol. 73, 63, (1931)
81. Westerbrinck, H.G.K.
Über die Anpassung der Darmresorption
an die Zusammensetzung der Nahrung.
Archs. neerl. Physiol. 19, 653, (1934)

82. Donhoffer, S.

Ernährung und Resorption.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 92,

(1942)

83. Faltová, E., P. Hahn und O. Koldovský

Adaptation of intestinal absorption.

In: " Proc. of the 5th National Con-

gress of the Czechoslov. Physiol. Soc.

1961". Publishing House of the Czechoslov.

Acad. Sci., Prague, (1963) p. 128

84. Long, C.

Studies involving enzymic phosphorylation.

2. Changes in the hexokinase activity

of the small intestine of rats caused

by feeding different diets.

Biochem. J. 53, 7, (1953)

85. Fábry, P.

"Metabolic consequences of the pattern
of food intake". In: Handbook of

Physiology, Section 6, Vol. I, Section

Editor: Charles F. Code, American

Physiological Society, Washington,

D.C. (1967)

86. Kujalová, V.

Adaptace tenkého střeva na prerusovaný

přívod potravy. Ph. D. Thesis, Faculty

of Sciences, Charles University,

Prague (1969)

87. Hele, M.P.

Phosphorylation and absorption of

sugars in rat; hexokinase activity

in intestinal mucosa.

Biochem. J. 55, 857, (1953)

88. Kujalová, V. und B. Mosinger
Rychlost utilisace glykosy u kryš
adaptovaných na prerusované klodoveni
Cslká Fysiol. 9, 441, (1960)
89. Gutmann, E.
Changes in blood glucose level in
animals adapted to intermittent
starvation.
Physiologia bohemoslov. 8, 405, (1959)
90. Tepperman, J. und H.M. Tepperman
Effects of antecedent food intake
on hepatic lipogenesis.
Am. J. Physiol. 193, 55, (1958)
91. Kershaw, T.G., K.D. Neame und G. Wiseman
The effect of semistarvation on
absorption by rat small intestine
in vitro and in vivo.
J. Physiol. (London) 152, 182, (1960)
92. Hindmarsh, J.T., D. Kilby, B. Ross und
G. Wiseman
Further studies on intestinal trans-
port during semistarvation.
J. Physiol. 188, 207, (1967)
93. Fábry, P.
"Adaptation of intestinal absorption"
in: Feeding Pattern and Nutritional
Adaptations". London: Butterworth,
Prague: Academia, (1969)

94. Mayer, J. und C. Yannoni
Increased intestinal absorption of
glucose in three forms of obesity in
the mouse.
Am. J. Physiol. 185, 49, (1956)
95. Magee, H.E.
The physiology and treatment of starvation.
Starvation and protein hydrolysates.
Proc. R. Soc. Med. 38, 388, (1945)
96. Larralde, J.
Effect of lenght of fast upon the
absorption of glucose from the
intestine of rats.
Revta esp. Fisiol. 2, 31, (1947)
97. Wertheimer, E. und V. Ben-Tor
Lipogenesis in undernutrition.
Israel J. Med. Sci. 1, 361, (1965)
98. Pagé, E. und L.M. Babineau
Tissue glycogen and glucose absorption
in rats adapted to cold.
Can. J. Biochem. Physiol. 32, 395,
(1954)
99. Madge, D.S.
Effect of antibiotics on intestinal
absorption in guinea pigs.
Comp. Biochem. Physiol. 30, 295, (1969)
100. Krebs, H.A. und K. Henseleit
Untersuchung über die Harnstoff-
bildung im Tierkörper.
Z. physiol. Chem. 210, 33, (1932)

101. Jacobs, F.A. und M. Luper
Intestinal absorption by perfusion
in situ.
J. Appl. Physiol. 11, 136, (1957)
102. Bray, C.A.
A simple liquid scintillator for
counting aqueous solutions in a liquid
scintillation counter.
Anal. Biochem. 1, 279, (1960)
103. Finch, L.R. und F.J.R. Hird
The uptake of amino acids by isolated
segments of rat intestine. I. A survey
of factors affecting the measurement
of uptake.
Arch. Biochem. Biophys. 97, 442, (1962)
104. Downie, N.M. und R.W. Heath
Basic Statistical Methods
Harper & Brothers, publishers
New York (1959)
105. Wilson, T.H.
The role of lactic acid production in
glucose absorption from the intestine.
J. Biol. Chem. 222, 751, (1956)
106. Howard, F. und J. Yudkin
Effect of dietary change upon the
amylase and trypsin activities of the
rat pancreas.
Br. J. Nutr. 17, 281, (1963)

107. Desnuelle, P., J.P. Reboud und A. BenAbdeljlil
Influence of the composition of the
diet on the enzyme content of rat
pancreas.
Symposium on the exocrine pancreas,
Ciba Foundation (1962)
108. Szepesi, B. und R.A. Freedland
Time course of changes in rat liver
enzyme activities after initiation of
a high protein regimen.
J. Nutr. 94, 463, (1968)
109. Tepperman, J. und H.M. Tepperman
Adaptive hyperlipogenesis - Late 1964
model. Annals of The New York Academy
of Sciences 131 (1), 404, (1965)
110. Taylor, D.D., E.S. Conway, E.M. Schuster und
M. Adams
Influence of dietary carbohydrates on
liver content and on serum lipids in
relation to strain and age of rat.
J. Nutr. 91, 275, (1967)
111. Kujalová, V. und P. Fábry
Intestinal absorption of glucose, fat
and amino acids in rats adapted to
intermittent starvation.
Physiologia bohemoslov. 2, 35, (1960)
112. Fábry, P., V. Kujalová und R. Petrasek
Einige Folgeerscheinungen der funk-
tionellen und morphologischen Adapta-
tion an geänderte Kalorienzufuhr.
Die Nahrung, Heft 7/8, (1959)

113. Esposito, G., A. Faelli und V. Capraro
Metabolism and transport phenomena in
isolated intestine of normal and semi-
starved rats.
Arch. Int. Physiol. Biochim. 75 (4),
601, (1967)
114. Esposito, G.
Intestinal absorption of sugars in
semi-starved rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125, 452,
(1967)
115. Hahn, P. und O. Koldovsky
"Utilisation of nutrients during prae-
natal development."
Pergamon Press, (1966)
116. Scharrer, E.
Ernährungsbedingte adaptive Verände-
rungen der intestinalen Aminosäuren-
resorption.
Habil.-Schrift, München 1971
117. Ginsburg, J.M. und F.W. Heegeness
Adaptation in monosaccharide absorption
in infant and adult rats.
J. Nutr. 96, 494 (1968)
118. Baxter, D.W. und L.K. Knoebel
A relationship between blood flow and
galactose absorption in the dog jejunum.
Fed. Proc. 28, 652, (1969)

119. Shakespeare, P., L.M. Srivastava und G. Hübscher
Glucose metabolism in the mucosa of
the small intestine: The effect of
glucose on hexokinase activity.
Biochem. J. 111, 63, (1969)
120. Rosenzweig, N.S., F.B. Stifel, R.H. Herman
und D. Zakim
The dietary regulation of glycolytic
enzymes. II. Adaptive changes in
human jejunum.
Biochim. Biophys. Acta 170, 228, (1968)
121. Scharrer, E. und H. Zucker
Verringerung der Glukoseutilisation
des Dünndarmes infolge proteinreicher
Ernährung.
Zeitschrift f. Ernährungswissenschaft
9, 312, (1969)
122. Seronde, jr., J.
Influence of dietary carbohydrate on
duodenal lesions in the mouse.
J. Nutr. 99, 191, (1969)
123. Fell, B.F., K.A. Smith und R.M. Campbell
Hypertrophic and hyperplastic changes
in the alimentary canal of the lactat-
ing rat.
J. of Path. and Bact. 85, (1963)
124. Campbell, R.M. und B.F. Fell
Gastro-intestinal hypertrophy in the
lactating rat and its relation to
food intake.
J. Physiol. 171, 90, (1964)

125. Larralde, J., P. Fernandez-Otero und
M. Gonzales
Increased active transport of
glucose through the intestine during
pregnancy..
Nature 209, 1356, (1966)
126. Larralde, J. und P. Otero
Effect of pregnancy on intestinal
absorption of glucose and glycine
in vitro.
Rev. Esp. Fisiol. 24 (1), 49, (1968)
127. Craft, I.L.
The influence of pregnancy and lactation
on the morphology and absorptive
capacity of the rat small intestine.
Clin. Sci. 38, 287, (1970)
128. Jervis, E.L. und R.J. Levin
Anatomic adaption of the alimentary
tract of the rat to the hyperphagia
of chronic alloxan-diabetes.
Nature 503⁴, 391, (1966)
129. Leshner, S., H.E. Walburg und G.A. Sacher
Generation cycle in the duodenal
crypt cells of germ-free and
conventionell mice.
Nature 202, 884, (1964)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. DDr. DDr. h. c. Johannes Brüggemann für die Überlassung des Themas und für die großzügig gewährten Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Privatdozenten Dr. Erwin Scharrer, der mich bei der Durchführung meiner Untersuchungen beraten hat.

LEBENS LAUF

Am 16. April 1940 wurde ich, Edlef Klunker, als Sohn des Maschinenbauingenieurs Edgar Klunker und dessen Ehefrau Lisa, geb. Reinders, in Zetel, Landkreis Friesland geboren.

Von 1946 - 1950 besuchte ich die Volksschule in Zetel, wechselte anschließend in die Mittelschule Zetel, um 1952 Schüler des Gymnasiums Varel zu werden. Im März 1960 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab, emigrierte in die Vereinigten Staaten von Amerika, wo ich als E-Schweißer tätig war. Nach Ableistung des gesetzlich vorgeschriebenen Wehrdienstes bei der US Army in Augsburg, begann ich im Mai 1965 mit dem Studium der Anglistik an der Universität München.

Mit Beginn des Wintersemesters 1965/66 wechselte ich das Studienfach und widmete mich dem Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

Im Dezember 1970 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH

9800 BAMBERG · Pödelorferstr. 88 Telefon 0951/31299